

**SYNTHESE ET ETUDE
DES PROPRIETES DE SUCRES HALOGENES,
INSATURES, RAMIFIES,
ET DE CERTAINS DE LEURS NUCLEOSIDES**

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par

Dominique SCHWARZENBACH

de

PLAN-LES-OUATES (Genève)

Thèse No 1785

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de pharmacie
Chimie pharmaceutique

FACULTE DES SCIENCES
Professeur J.M.J. TRONCHET

**SYNTHESE ET ETUDE
DES PROPRIETES DE SUCRES HALOGENES,
INSATURES, RAMIFIES,
ET DE CERTAINS DE LEURS NUCLEOSIDES**

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par

Dominique SCHWARZENBACH

de

PLAN-LES-OUATES (Genève)

Thèse No 1785

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs J.M.J. Tronchet, professeur ordinaire et directeur de thèse, C.W. Jefford, professeur ordinaire (Département de chimie organique) et R.W. Jeanloz, professeur (Harvard Medical School), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 16 novembre 1976

Le doyen :
Jean Muller

Thèse No 1785



Les recherches faisant l'objet de cette thèse ont été effectuées au cours des années 1972-1976 sous la direction du professeur J.M.J. Tronchet dans les laboratoires de chimie pharmaceutique et organique propédeutique de l'Université de Genève.

J'exprime ici toute ma gratitude au professeur Tronchet pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée dans les difficultés rencontrées au cours de ce travail, ainsi que pour la disponibilité constante qu'il a manifestée à mon égard pendant ces quatre années.

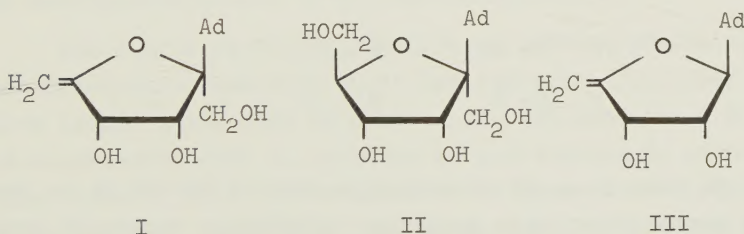
Je tiens à remercier les professeurs R.W. Jeanloz (Harvard Medical School) et C.W. Jefford (Genève) d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury de cette thèse.

J'exprime également ma reconnaissance à tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail et plus particulièrement au docteur Françoise Barbalat-Rey pour son aide dans le dépouillement et le calcul de certains spectres de rmn, à Madame Joëlle Ojha pour la synthèse des composés (40), (41) et (42), et à Monsieur Joachim Frey d'avoir effectué les essais bactériologiques.

A MES PARENTS

INTRODUCTION GENERALE

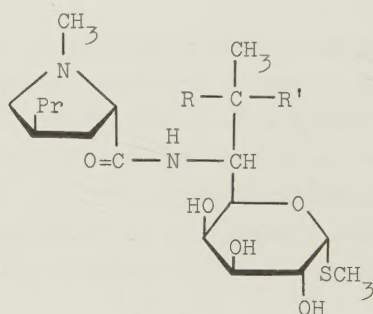
L'importance des sucres insaturés et des nucléosides apparentés a pris un regain d'intérêt quand Yüntsen et coll. /1/ ont isolé un nucléoside antibiotique, l'Angustmycine A (I) ou Décoyinine. Ce nucléoside possède une activité antibactérienne et antitumorale significative /2/. Il a été synthétisé en plusieurs étapes à partir de la Psicofuranine (II) par J.R. Mc Carthy /3/ qui en a fait un analogue (III).



De nombreux exemples de sucres insaturés ont été décrits. Ils ont fait l'objet de revues récentes /4/, /5/ ou ont été synthétisés depuis. /6,7,8/. La plupart l'ont été par réaction d'élimination à partir d'halogéno-sucres saturés. La première synthèse d'un tel type de sucre par application d'une

réaction de Wittig sur un céto-sucré a été réalisée par Rosenthal et Nguyen /9/.

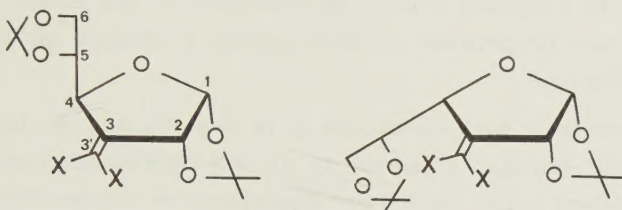
Les sucres halogénés ont été l'objet d'un grand intérêt de la part des chimistes non seulement quant à leur utilité synthétique pour la préparation de désoxy-sucres, mais aussi pour leur valeur biochimique et pharmaceutique /10/. Cette recherche a été stimulée par la découverte de l'augmentation de l'activité pharmacologique de certains dérivés de sucres après halogénéation. Par exemple, le traitement d'un antibiotique important, la Lincomycine (IV) par le chlorure de thionyle dans le tétrachlorure de carbone conduit au remplacement de l'hydroxyle en C-7 et fournit un autre antibiotique nettement plus actif, la Clindamycine (V).



IV	R = OH	R' = H
V	R = H	R' = Cl

De même il a été prouvé qu'un dérivé chloré de la kanamycine possède une forte activité inhibitrice envers de nombreuses sortes de bactéries (par ex. Staphylococcus, Salmonella et Mycobacterium).

Nous nous proposons dans le présent travail de décrire les premiers exemples de sucres à la fois ramifiés, insaturés et portant un groupement dihalogéno- ou monohalogénométhylidénique en C-3 du type :



dans lesquels X est un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode, de fluor ou de deutérium, ainsi que la préparation de nucléosides apparentés.

Ces nouveaux composés ont été obtenus par réaction de Wittig sur les sucres cétoniques correspondants /11/ ou à partir d'autres analogues halogénés /12/. Ils présentent un grand intérêt au point de vue théorique, notamment pour l'étude de la dépendance stérique des couplages à longue distance proton-proton ou fluor-proton ainsi que pour l'étude conformationnelle et configurationnelle de ce type de molécules.

Les sucres insaturés ramifiés se prêtent généralement à des réactions d'addition ou de cycloaddition /13/, /14/, /15/, /16/. Leur introduction dans un nucléoside peut conduire à de futurs développements dans la synthèse de nucléosides de structure inhabituelle, éventuellement doués de propriétés biologiques intéressantes. Jusqu'à ce jour aucun nucléoside portant un groupement halogénométhylidénique n'a été synthétisé.

Dans les chapitres 1 et 2 de la partie A nous étudierons les problèmes synthétiques relatifs à la préparation des composés respectivement chloro-, bromo- et iodométhylidéniques d'une part et fluorométhylidéniques d'autre part, ainsi que leurs

conformations et configurations d'après leurs données physico-chimiques et notamment la résonance magnétique nucléaire. Nous étudierons aussi leur dégradation sous impact électro-nique (spectrométrie de masse).

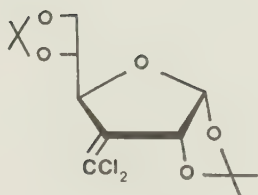
Dans le chapitre 3 nous entreprendrons une étude comparative de leurs propriétés et chercherons à déduire quelques règles générales.

La partie B sera consacrée à la description de la synthèse et à l'étude physico-chimique de deux N-nucléosides halogénovinylidéniques ainsi qu'à leur désamination enzymatique et quelques premiers aspects de leur activité pharmacologique /17/.

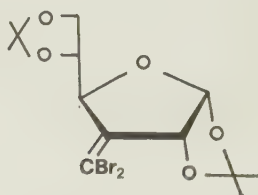
PARTIE A

PREPARATION DE LA COPULE GLUCIDIQUE

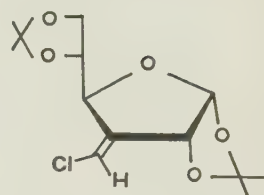
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE 1



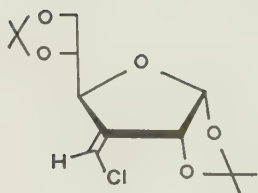
3



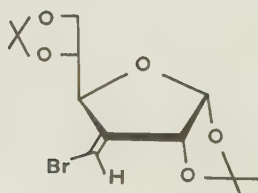
4



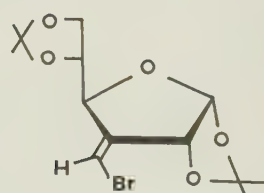
5



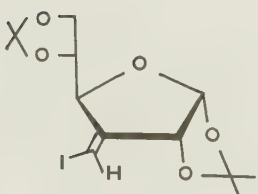
6



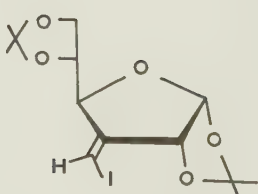
7



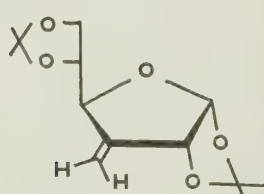
8



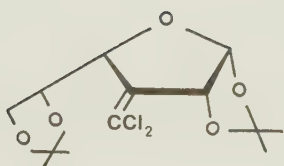
9



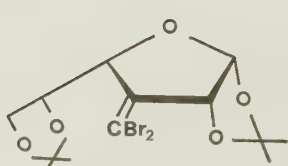
10



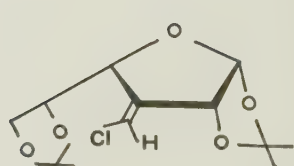
11



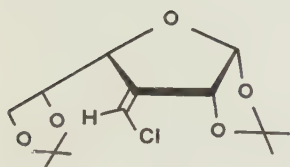
12



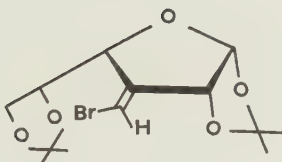
13



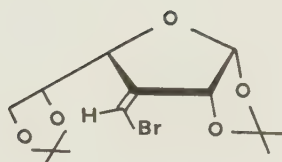
14



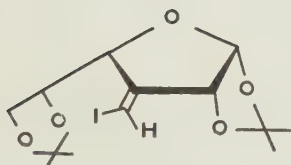
15



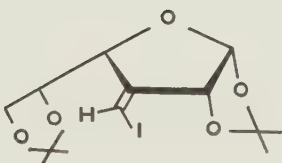
16



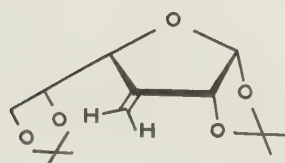
17



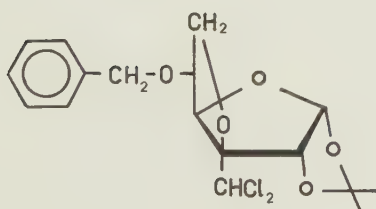
18



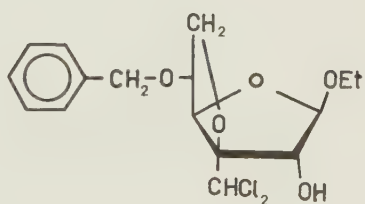
19



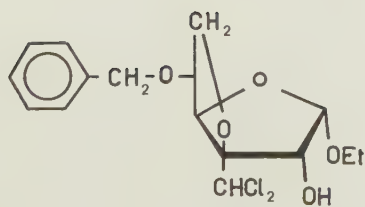
20



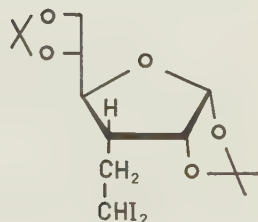
21



22



23



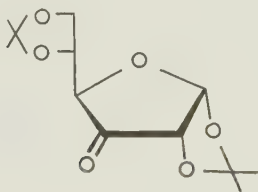
24

CHAPITRE 1

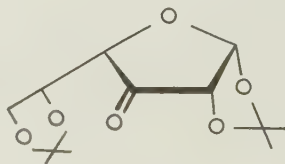
SUCRES METHYLIDENIQUES CHLORES, BROMES OU IODES

INTRODUCTION

La voie d'accès la plus facile à ce type de composés est une réaction de Wittig appliquée aux céto-sucres correspondants. Nous avons choisi deux céto-sucres apparentés : le 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofurannosul-3-ose (1) et le 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-xylo-hexofurannosul-3-ose (2).



(1)



(2)

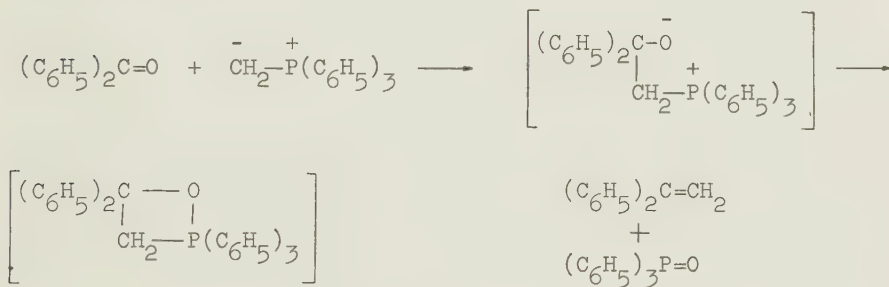
Ces deux composés se caractérisent par une bonne réactivité et un accès synthétique relativement aisé.

Nous traiterons séparément l'étude des composés portant un atome de fluor et celle des sucres portant un autre atome d'halogène car les problèmes synthétiques et théoriques seront abordés sous un angle quelque peu différent.

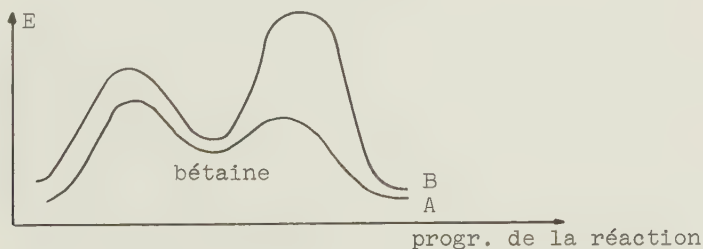
La réaction de Wittig

L'étude des ylides du phosphore a commencé au début des années cinquante et a pris un essor considérable en 1953 quand Wittig développa la réaction de ces derniers avec les composés carbonylés. Les nombreuses recherches sur les ylides du phosphore n'ont depuis jamais cessé.

Dans leur première description d'une réaction entre le méthyl-ènetriphénylphosphorane et la benzophénone, Wittig et Geissler /18/ proposèrent comme mécanisme la formation d'une bétaine puis d'un intermédiaire cyclique à quatre atomes (oxaphosphétane) se décomposant ensuite en 1,1-diphényléthylène et oxyde de triphénylphosphine.



Cette hypothèse mécanistique n'a depuis jamais été fondamentalement modifiée. Le profil énergétique de la réaction est le suivant :



A : ylides stabilisé

B : ylides non stabilisé

De nombreuses voies ont été étudiées pour l'obtention d'ylides du phosphore. Nous citerons :

- les ylides obtenus à partir d'un sel de phosphonium.
- les ylides obtenus par réaction d'un carbène avec la triphénylphosphine.
- les ylides obtenus par réaction d'un tétrahalogénométhane avec la triphénylphosphine.

Ces trois méthodes se sont révélées les plus souples pour la formation d'ylides halogénés.

1.1. Problèmes synthétiques

De très nombreux essais ont été nécessaires à la synthèse des sucres méthylidéniques bromés, chlorés ou iodés afin de déterminer les conditions les plus adéquates. Les essais principaux ont été faits sur la série ribo et sont résumés dans le tableau 1.

Les diverses méthodes utilisées sont les suivantes :

- Ylides formés par réaction sur la triphénylphosphine d'un carbène obtenu à partir d'un halogénométhane

La nature électrophile des halogénocarbènes est due à leur structure électronique dans laquelle l'atome de carbone est dans un état fondamental singulet, une paire d'électrons occupe une orbitale sp^2 non utilisée pour une liaison, laissant l'orbitale pz vacante. Partant de cette description des carbènes, les ylures :



peuvent être vues comme des complexes donneur-accepteur formés entre la triphénylphosphine nucléophile et le carbène électrophile /19/. Speziale et coll. ont été les premiers à illustrer

cette méthode de préparation d'ylides du phosphore par réaction d'halogéno-carbènes sur la triphénylphosphine /20/, pratiquement par réaction d'une suspension de tert-butylate de potassium dans l'heptane refroidie vers 0° sur du chloroforme ou du bromoforme en présence d'une phosphine. C'est cette méthode quelque peu modifiée que nous avons utilisée pour la préparation de (3) et (4).

En prenant deux équivalents de tert-BuOK, de CHCl_3 et de triphénylphosphine pour un équivalent du céto-sucré (1) à 0° dans l'hexane, on obtient (3) avec un rendement inférieur à 10 %. La même réaction répétée dans un solvant polaire avec quatre équivalents de réactif et une base plus forte, le butyllithium, ajoutée lentement (1 h) entre -80° et -60° conduit à (3) avec un rendement de 39 %. Ce meilleur résultat peut être expliqué par une plus faible concentration de la base dans le milieu, consommée au fur et à mesure par le chloroforme. Nous n'avons observé aucune inversion de configuration en C-4 du type de celles provoquées par certains ylides moyennement stabilisés /8/.

Dans les mêmes conditions en employant le bromoforme dans le toluène, on obtient (4) avec un rendement de 30 %. Dans ce cas nous avons observé une légère inversion de configuration en C-4 avec formation du composé (13). Le rendement en ce dernier produit est très faible, 2,5 %.

Lorsqu'on fait réagir sur le céto-sucré (1) le réactif préparé par traitement au tert-butylate de potassium d'un mélange d'iodoforme et de triphénylphosphine, on obtient pas ou très peu de dérivé diiodométhylidénique mais un mélange des dérivés iodométhylidéniques cis (9) et trans (10) avec un rendement de 25 % dans la proportion 42:58. Ceci est dû à l'arrachement d'un atome d'iode électrophile par le tert-butylate de potassium. Cette complication joue un rôle d'autant plus important que l'atome impliqué est moins électronégatif, elle peut même conduire dans certains cas à la formation de 3-désoxy-

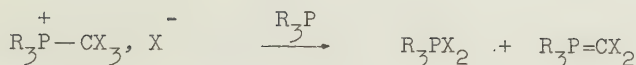
1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-méthylène- α -D-ribo-hexofuranose (11), composé antérieurement préparé par une autre voie /21/. Si on utilise une base plus forte, le butyllithium, on n'obtient que le composé trans (10) avec un rendement de 22 %. Cette réaction parasite nous interdit la préparation du sucre diiodométhylidénique, mais nous verrons qu'elle peut être mise à profit dans de bonnes conditions pour la synthèse de sucres méthylidéniques monohalogénés en C-3' à partir de leurs analogues dihalogénés.

La préparation des sucres halogénométhylidéniques (composés (5) à (10)) dans des conditions semblables /22/ en utilisant le dichloro-, dibromo- ou diiodométhane n'a donné que des résultats médiocres. Aussi bien avec le butyllithium qu'avec le tert-butylate de potassium dans des solvants polaires ou non (tétrahydrofurane, diméthoxyéthane, toluène ou l'halogénométhane utilisé) les rendements n'ont jamais dépassé 10 % et les quantités de produits de départ récupérés montrent qu'il n'y a pas de destruction du sucre par la base, mais que le carbène se forme insuffisamment.

- Ylides formés par réaction d'un tétrahalogénométhane sur la triphénylphosphine

Le composé (4) a été préparé en traitant directement la triphénylphosphine par du tétrabromométhane dans le chlorure de méthylène en présence du céto-sucré (1). Cette méthode permet d'obtenir (4) avec un rendement de 53 %. La même technique utilisant le tétrachlorométhane donne de mauvais résultats avec notre céto-sucré. Quant au tétraiodométhane il ne réagit pas avec la triphénylphosphine. Il semblerait /23/ que la réaction ait lieu en deux étapes, constitution d'un ylure grâce à la formation initiale d'un carbanion gem-trihalogéné.





- Ylides formés à partir d'un sel de phosphonium

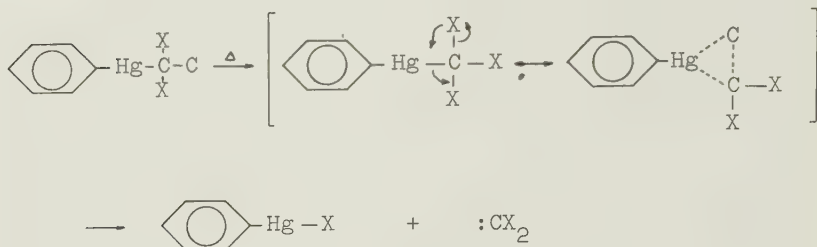
C'est la plus ancienne technique de préparation des ylides, elle présente l'inconvénient de nécessiter deux à trois stades pour accéder aux composés désirés /24/. Le chlorure de chlorméthyltriphénylphosphonium obtenu par chloration du chlorure d'hydroxyméthyltriphénylphosphonium avec le chlorure de thionyle, a été traité par une solution de butyllithium à 25 % dans l'hexane, dans le THF à -70°. Après addition de (1) on a recueilli (5) et (6) avec un rendement global de 35 %. Dans les mêmes conditions le bromure de bromméthyltriphénylphosphonium /25/ synthétisé à partir du dibromométhane et de la triphénylphosphine a donné (7) et (8) avec un rendement de 24 %. La même technique employée avec l'iodure d'iodométhyltriphénylphosphonium n'a fourni (9) et (10) qu'avec un rendement de l'ordre de 10 %.

On peut donc remarquer que l'obtention d'halogénooléfines par réaction d'un ylides depuis un sel de phosphonium n'est guère convaincante sauf en ce qui concerne les chloro-sucres (9) et (10).

- Ylides formés par réaction sur la triphénylphosphine d'un carbène obtenu à partir d'un organomercuriel

Les résultats inégaux et souvent moyens découlant des techniques précédemment décrites nous ont conduits à rechercher une méthode plus douce, donc plus adéquate pour la chimie des sucres et notamment pour générer des carbènes. Seyferth et coll. au MIT ont développé à partir de 1961 toute une série d'organomercuriels /26/, des halogénométhylphénylmercure, obtenus principalement à partir du chlorure de phénylmercure par substitution du chlore par un carbanion. Les rendements pour la formation de ces composés sont excellents.

Ces organomercuriels chauffés vers 80° sont de bons générateurs de carbènes, la libération de ce dernier a lieu après la formation d'un état de transition cyclique.



Seyferth a montré dans une note /27/ que les carbènes ainsi formés réagissent sur la triphénylphosphine pour former l'ylide correspondant, il a obtenu ainsi avec le benzaldéhyde, le n-heptaldéhyde et la cyclohexanone, des oléfines avec des rendements variant de 65 à 81 %. Cette méthode séduisante par sa remarquable simplicité semblait être une méthode de choix. Pratiquement les organomercuriels sont chauffés quelques heures dans le xylène à 80° en présence de triphénylphosphine et du céto-sucré de départ. Après élimination par filtration du chlorure de phénylmercure insoluble, les produits formés sont facilement séparés des produits de départ restants par chromatographie sur colonne ou sur couche épaisse. Dans le système éther-hexane 1:1, la triphénylphosphine et les organomercuriels excédentaires migrent avec le front, les céto-sucres (1) et (2) ne migrent pas tandis que les sucres oléfiniques ont des R_f compris entre 0,3 et 0,7. Ces réactions ne fournissent aucun sous produit de réaction non attendu et ne donnent lieu à aucune inversion de configuration en C-4. Appliquée à (1) avec le dibromométhylphénylmercure ou le dichlorométhylphénylmercure /28/ cette méthode fournit les sucres oléfiniques (5) et (6) ou (7) et (8) avec respectivement des rendements de 35 et 58 %.

Le trichlorométhylphénylmercure /29/ permet d'obtenir le composé dichlorométhylidénique (3) avec un rendement de 77 %, bien supérieur à celui obtenu en formant le carbène selon la technique de Doering-Hoffmann /19/.

Au vu des bons résultats précédents, cette technique sera largement utilisée dans la série xylo à l'exception toutefois du dérivé dibromé (13) obtenu avec un rendement de 41 % par la technique de Raullet et Levas /23/. En utilisant les dichloro-, dibromo-, diiodo- et trichlorométhylphénylmercure on obtient les dérivés suivants :

<u>sucres</u>		<u>rendements</u>
dichlorométhylidénique	(12)	40 %
chlorométhylidéniques	(14) + (15)	49 %
bromométhylidéniques	(16) + (17)	65 %
iodométhylidéniques	(18) + (19)	64 %

Les différences de rendement sont en partie imputables à la pureté des réactifs utilisés qui contiennent toujours une certaine quantité d'halogénure de phénylmercure difficile à estimer.

(20) a été obtenu en traitant (13) par l'hydrure de lithium-aluminium dans le tétrahydrofuranne à reflux avec un rendement de 50,3 %. Le mécanisme de cette réaction sera envisagé sous 2.2. Les isomères géométriques en C-3' des dérivés monohalogénés sont séparables par chromatographie sur couche épaisse ou sur colonne de SiO₂. Leur pureté analytique a chaque fois été contrôlée par cgl. Tous ces produits sont des solides cristallins à l'exception de (7), (9), (10), (11)/21/ et (20). Leur structure a été confirmée au moyen de leurs spectres de résonance magnétique nucléaire et infra-rouge, leurs spectres de masse et l'analyse élémentaire.

Conclusion

Les synthèses effectuées n'ayant pas pour but une étude comparative des diverses techniques, il est difficile d'établir un parallèle définitif entre les différentes méthodes synthétiques. Si l'on considère dans un premier temps les techniques faisant appel à un ylide formé par le système : triphénylphosphine-halogénométhane-base, on constate que les rendements diminuent avec l'électronégativité puisque l'on passe de 39 % pour (3) à 30 % pour (4) tandis que le dérivé diiodométhylidénique n'est pas formé. D'autre part les rendements sont nettement supérieurs quand le carbène est formé à partir d'un trihalogénométhane plutôt qu'à partir d'un dihalogénométhane. Quand le carbène est formé à partir d'un organo-mercuriel, les rendements sont supérieurs de 10 à 40 %, ceci étant sans doute dû en grande partie au milieu neutre dans lequel ont lieu les réactions.

En ce qui concerne une comparaison entre les cétones ribo (1) et xylo (2), on peut dire que (1) est légèrement plus réactive que (2) pour laquelle on ne constate aucune baisse de rendement avec la diminution de l'électronégativité. On peut donc admettre que la réactivité des deux cétones est à peu près la même.

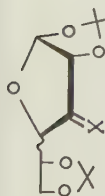


Tableau 1. Principaux essais effectués pour la préparation des composés méthylidéniques chlorés, bromés et iodés.

série ribo n°	HM + BuLi + ϕ_3P	HM + BuOK + ϕ_3P	organomercuriel	HM + ϕ_3P	sel de phosphonium	série xylo n°	organomercuriel
(3) CCl_2	HM: $CHCl_3$ solvant: THF rdt : 39 %	HM: $CHCl_3$ solvant: hexane rdt : < 10 %	$\phi HgCCl_3$ rdt : 77 %	HM : CCl_4 solvant: CH_2Cl_2 rdt : ~ 5 %		(12) CCl_2	$\phi HgCCl_3$ rdt : 40 %
(4) CBr_2		HM : CBr_3 solv. toluène rdt : 30 %		HM : CBr_4 solvant: CH_2Cl_2 rdt : 53 %		(13) CBr_2	HM: $CBr_4 + \phi_3P$ solvant: CH_2Cl_2 rdt : 41 %
Cl_2	HM : CHI_3 *) solvant : THF rdt : 22 %	HM : CHI_3 **) solv. toluène 0 et -70° rdt : 24 %		HM : Cl_4 solv. CH_2Cl_2 DME réaction nulle			
(5)(6) $CHCl$	HM : CH_2Cl_2 solv. " et THF 0 à -60° rdt : env. 5 %	HM : CH_2Cl_2 solv. " et THF rdt : < 10 %	$\phi HgCHCl_2$ rdt : 35 %		solvant : THF -60 et -70° rdt : 35 %	(14) (15) $CHCl$	$\phi HgCHCl_2$ rdt : 49 %
(7)(8) $CHBr$	HM : CH_2Br_2 solv. toluène THF rdt : < 10 %		$\phi HgCHBr_2$ rdt : 58 %		solvant : THF rdt : 24 %	(16) (17) $CHBr$	$\phi HgCHBr_2$ rdt : 65 %
(9)(10) CHI	HM : CHI_3 solvant : THF rdt : 22 %	HM : CHI_3 solv. toluène rdt : 24 %			solvant : THF rdt : < 5 %	(18) (19) CHI	$\phi HgCHI_2$ rdt : 31 %

*) formation de (9) et (10)

**) formation de (10)

HM = halogénométhane

1.2. Détermination de la configuration et de la conformation des sucres insaturés obtenus

L'attribution de configuration des composés précédents a été faite sur la base de leur origine chimique et de leur spectre de rmn. Certains de ceux-ci ont été dépouillés par calcul à l'aide des programmes NMRIIT et NMREN /30/ sur l'ordinateur CDC 3800 de l'Université de Genève. Les constantes de couplage ont été mesurées sur des expansions des spectres avec une précision de 0,1 Hz. Les spectres ont été enregistrés à 90 et 100 MHz. Fig. 1 à 3.

L'analyse conformationnelle des sucres dont tous les carbones sont hybridés sp^3 a fait l'objet d'une revue récente par Stoddart /31/. C'est la rmn qui par l'étude des relations entre les constantes de couplage et la disposition stérique relative des protons d'une molécule est à l'origine de ce développement. Comme la plupart des réactions manifestées par les sucres sont communes aux autres produits organiques, l'idée de discuter leur réactivité sous un angle stéréochimique a été évitée. Il semble cependant qu'une vision claire des mécanismes réactionnels soit mieux décrite dans le contexte d'un aspect stéréochimique des processus réactionnels. Ceci est d'autant plus vrai pour la réactivité au niveau du site actif d'enzymes ou de récepteurs pharmacologiques dans le cas de composés biologiquement actifs.

La cristallographie aux rayons X est la méthode la plus sûre pour attribuer une conformation aux composés étudiés, elle présente l'inconvénient d'être longue et de ne se limiter qu'aux produits solides. La dispersion rotatoire optique et le dichroïsme circulaire sont encore mal connus pour ce type de composés et comme nous le verrons sous 3.3 encore difficilement applicables. C'est la rmn qui va servir à l'analyse configurationnelle et conformationnelle.

Fig. 1. Spectre rmn de (3) dans CDCl_3 (90 MHz)

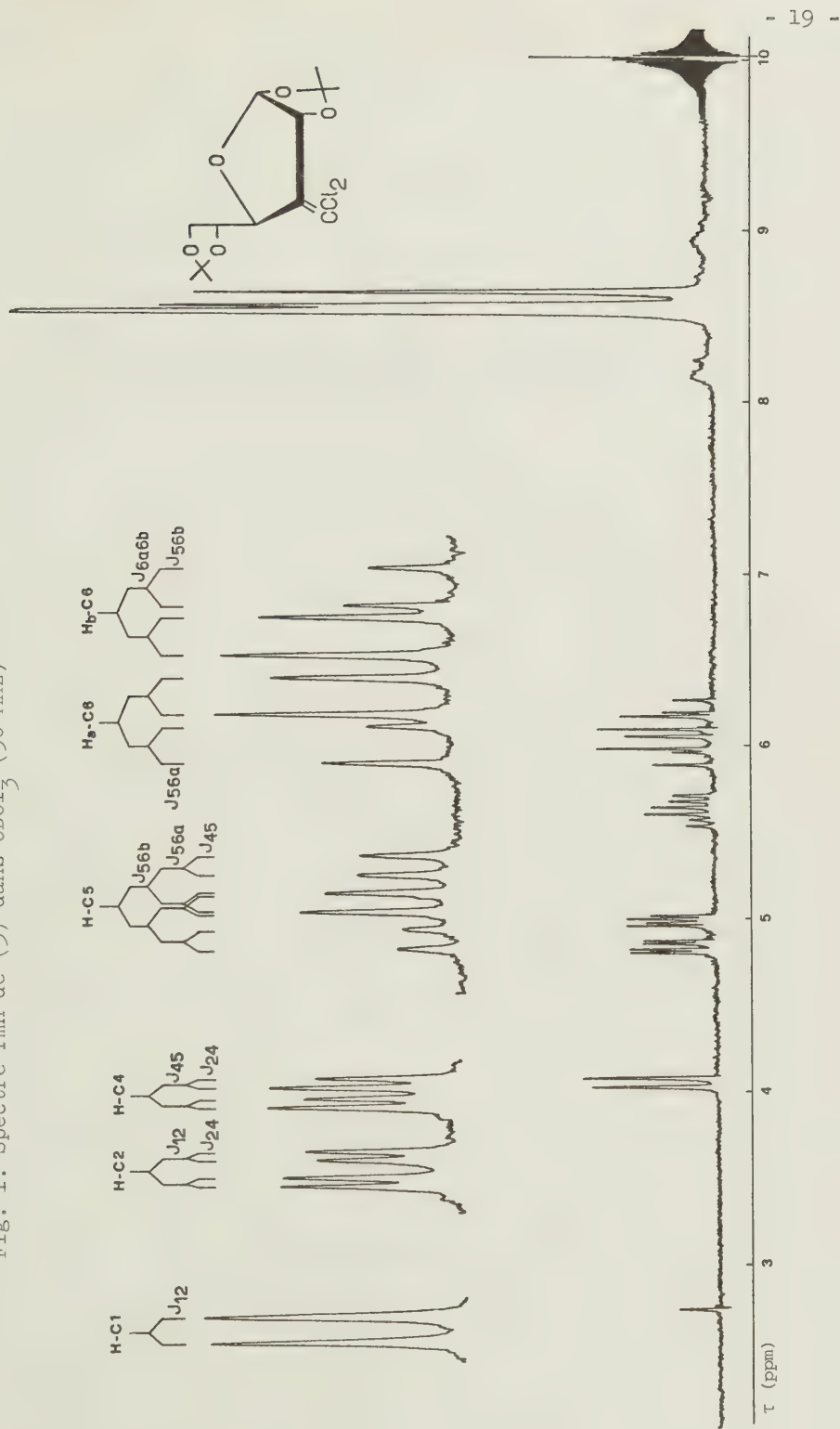


Fig. 2. Spectre rmn de (16) dans CDCl_3 (90 MHz)

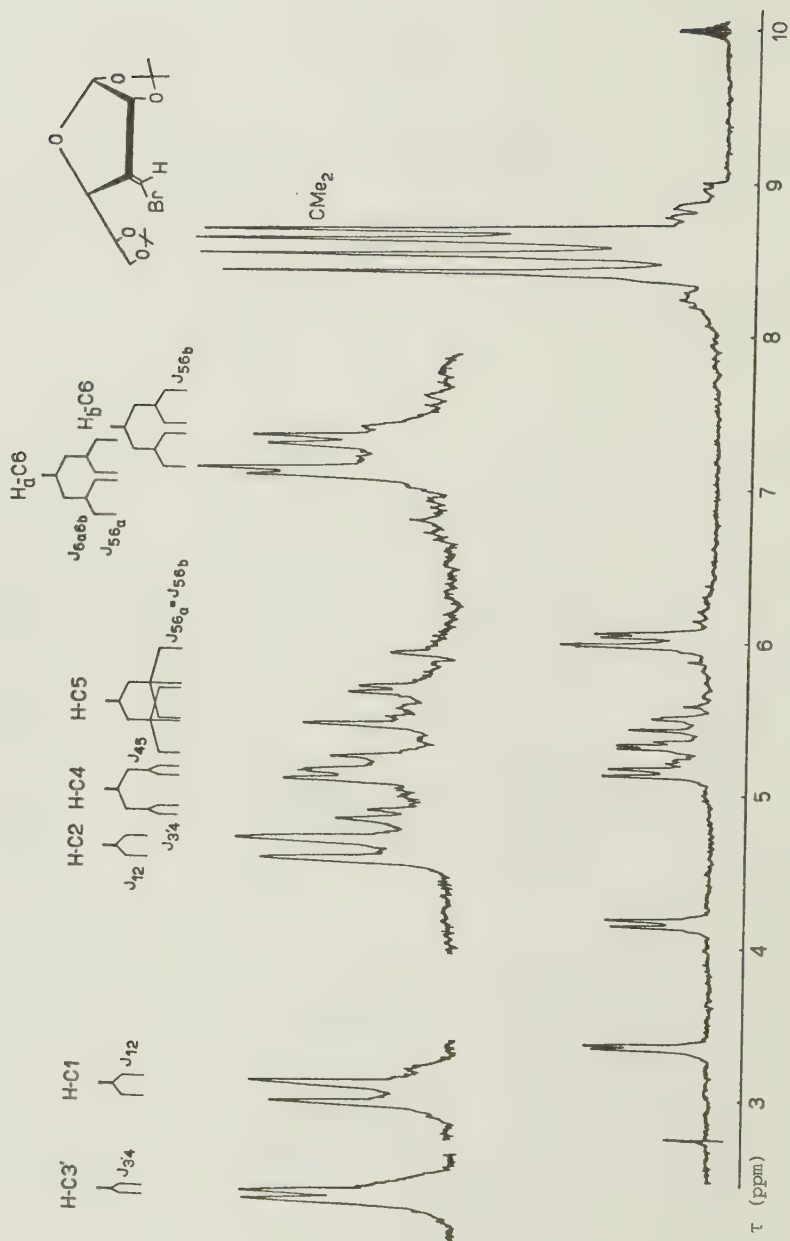
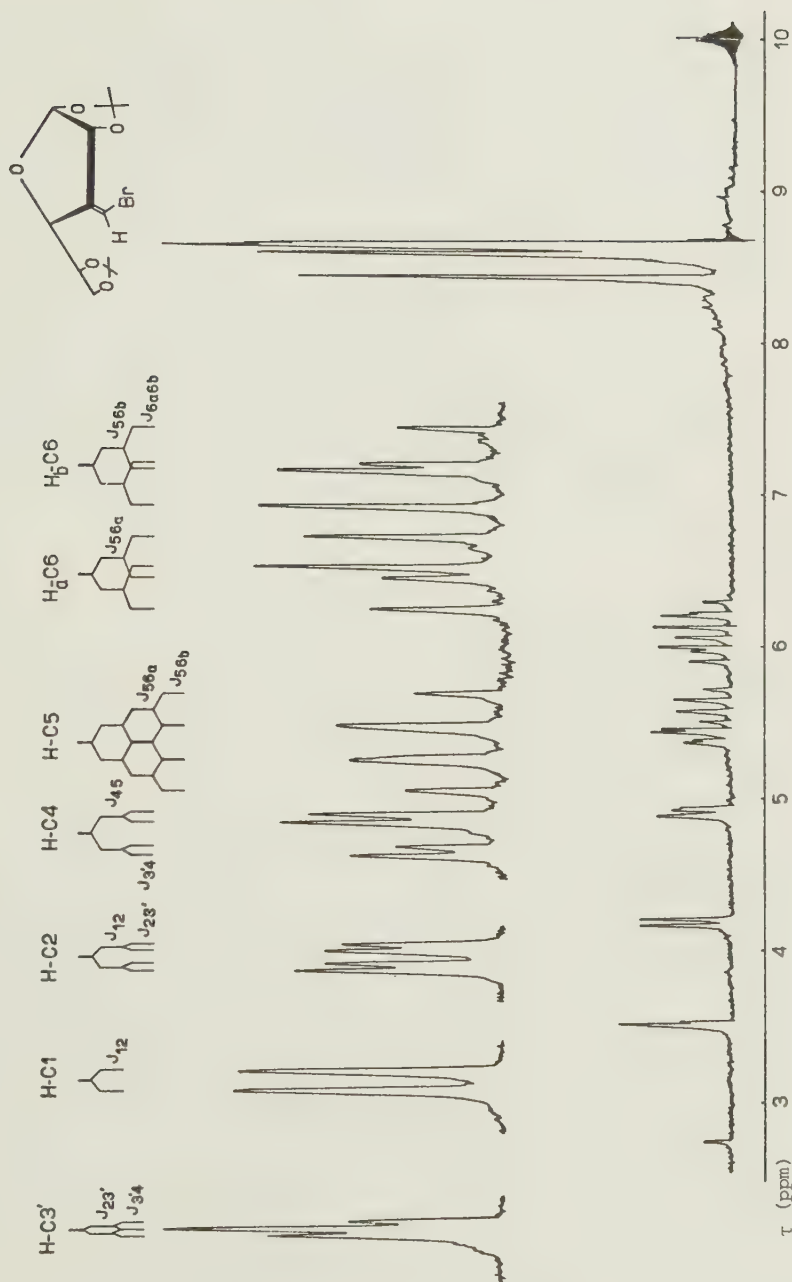
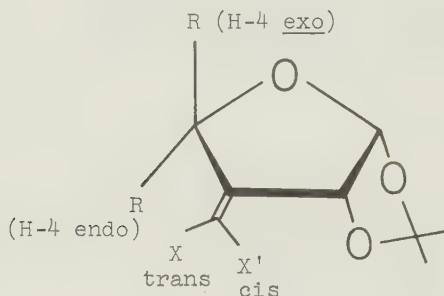


Fig. 3. Spectre rmn de (17) dans CDCl_3 (90 MHz)



L'hybridation sp^2 en C-3 de nos sucres diminue considérablement le nombre des constantes de couplage tout en maintenant la mobilité conformationnelle. Les composés étudiés dans cette analyse diffèrent par la position et la nature de X et X' ainsi que par la configuration en C-4 endo ou exo.



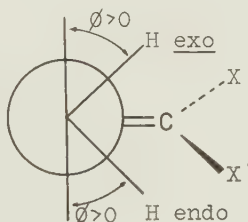
La configuration en C-4 est déterminée par les modalités d'obtention de ces composés ainsi que par la présence ou l'absence de couplage J_{24} , et la configuration en C-3' par le déblindage de H-C(2) et H-C(4) du fait de l'anisotropie magnétique de X ou X'.

Les sucres furannosiques existent sous forme de vingt conformations E (enveloppe) ou T (tordue) comme elles ont été mentionnées par Stoddart /31/. Les barrières d'énergie entre les conformations étant très faibles, notre but est de déterminer les populations relatives d'un certain nombre de rotamères.

Les paramètres utilisés sont les constantes de couplage allyliques J_{23} , et $J_{3'4}$, les constantes vicinales J_{12} et J_{45} ainsi que les déplacements chimiques H-C(2), H-C(4) et H-C(5).

Constantes de couplage allyliques

La stéréodépendance des constantes de couplage a été établie par Garbisch /32/ et Newsoroff & Sternell /33/. Ces auteurs ont proposé une relation entre la constante de couplage allylique et l'angle que fait la liaison $H_{all}-C$ et une droite passant par le carbone allylique et perpendiculaire à la liaison $C=C$. Comme le caractère cyclique de nos composés maintient la valeur de ces angles dans certaines limites, nous avons défini les angles ϕ d'une manière quelque peu différente, ce qui ne modifie en rien les résultats. Les travaux des auteurs précités /33/, /34/ montrent que la nature des substituants fixés sur la double liaison ne modifie pas sensiblement la valeur des constantes de couplage. /35/, /36/.



Nous avons porté dans les tableaux 2 et 3 les valeurs des constantes de couplage $^4J_{23'}$ et $^4J_{3'4}$ ainsi que les valeurs des angles ϕ des composés (3) à (20) lues sur le diagramme de Newsoroff & Sternell. Bien que C-2 appartienne à deux cycles, ce qui modifie légèrement son hybridation, on peut considérer que l'hybridation de tous les atomes est connue et ainsi construire des modèles de Dreiding des vingt conformations proposées par Stoddart, les angles $\phi_{23'}$, $\phi_{3'4}$ et ϕ_{12} ont été mesurés pour chacune des vingt conformations et rapportés dans le tableau 4 /36/. En comparant les valeurs obtenues pour $\phi_{23'}$ et $\phi_{3'4}$ lues sur le diagramme de Newsoroff & Sternell et celles mesurées sur les modèles, il a été possible de déterminer la place occupée par chacun des produits (3) à (20) dans le cycle conformationnel. Ces attributions sont portées dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2. Constantes de couplage et conformations de composés de configuration ribo (H-4 endo)

Composé	J ₁₂	φ ₁₂	J ₂₃ '	φ ₂₃ '	J _{3'4}	φ _{3'4}	J ₄₅	J ₂₄	confor- mation
(11)	4,18	44°	c 1,3 t 1,1	45° 47°	c 2,0 t 2,25	40° 25°	6,5	1,1	¹ E
(3)	4,5	41°	-	-	-	-	3,3	1,6	?
(4)	4,5	41°	-	-	-	-	3,0	1,5	?
(5)	4,5	41°	1,8	35°	2,0	40°	3,0	2,0	¹ T _O - ¹ E
(6)	4,0	45°	1,5	45°	2,0	30°	6,5	1,25	¹ E
(7)	4,3	43°	~1,5	40°	~1,7	35°	3,0	~1,5	¹ T _O - ¹ E
(8)	4,2	43°	1,5	45°	2,0	30°	7,5	1,0	¹ E
(9)	4,8	39°	1,5	40°	1,5	42°	3,2	1,5	¹ T _O - ¹ E
(10)	4,2	44°	1,6	45°	1,8	35°	5,2	1,0	¹ E

Tableau 3. Constantes de couplage et conformations de composés de configuration xylo (H-4 exo)

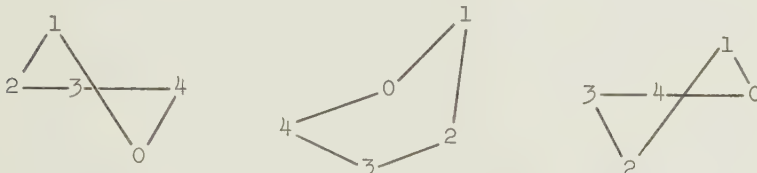
Composé	J_{12}	ϕ_{12}	J_{23}	ϕ_{23}	J_{34}	ϕ_{34}	J_{45}	confor- mation
(20)	3,6	48°	c 0,9 t 0,9	50° 50°	c 1,0 t 1,0	50° 50°	?	${}^1E-{}^1T-E_2$
(12)	4,1	44°	-	-	-	-	7,7	?
(13)	4,3	43°	-	-	-	-	7,5	?
(14)	3,8	46°	~ 0,5	60°	1,8	40°	7,9	1T_2
(15)	3,8	46°	1,2	45°	1,6	40°	6,3	${}^1E-{}^1T_2$
(16)	3,8	46°	~ 0	~ 65°	1,8	40°	8,0	1T_2
(17)	3,9	45°	1,3	45°	1,7	40°	6,4	${}^1E-{}^1T_2$
(18)	3,9	45°	~ 0	~ 65°	1,3	45°	?	1T_2
(19)	3,8	46°	1,1	48°	1,5	40°	6,6	${}^1E-{}^1T_2$

Tableau 4. Angles en degrés mesurés sur des modèles de Dreiding des différentes conformations d'un cycle furannosique hybridé sp^2 en C-3

Confor- mation	$\phi_{23'}$	$\phi_{3'4}$ exo	$\phi_{3'4}$ endo	ϕ_{12}	Confor- mation	$\phi_{23'}$	$\phi_{3'4}$ exo	$\phi_{3'4}$ endo	ϕ_{12}
E_1	5	30	35	40	1E	45	30	35	35
2T_1	0	20	45	40	1T_2	55	40	25	35
2E	-10	10	55	35	E_2	55	55	10	35
2T_3	-15	5	60	28	3T_2	60	60	5	30
E_3	-5	0	65	20	3E	55	65	0	25
4T_3	0	0	65	10	3T_4	55	70	-5	10
4E	0	0	65	0	E_4	50	70	-5	0
4T_0	25	5	60	10	0T_4	40	65	0	10
E_0	40	10	55	25	0E	25	55	10	20
1T_0	40	20	45	30	0T_1	15	45	20	30

Il y a une relative bonne concordance des résultats entre les conformations attribuées au moyen des constantes $J_{3'4}$ et celles attribuées grâce aux constantes $J_{23'}$. La concordance n'est cependant pas vérifiée pour les composés cis-exo (xylo) pour lesquels la valeur de la constante de couplage $J_{23'}$ très petite donne un angle $\phi_{23'}$ trop grand de 5 à 10°. Cette différence peut être attribuée à une imprécision du diagramme de Newsoroff & Sternell pour les faibles valeurs des constantes de couplage. Il est plus logique de penser que l'erreur provient d'une déformation de la double liaison due à une modification du plan C-3'-H-C(3')-X par compression stérique entre l'atome d'halogène situé en trans et le reste isopropylidénique porté par C-5 et C-6, déformation qui n'existe pas pour les composés endo ou trans-exo. Pour le composé (11), $J_{3't4}$ donne un angle de 25° qui est la seule valeur aberrante du tableau.

Les conformations proposées sont situées dans une zone restreinte du cycle conformationnel, à savoir entre 1T_0 , 1E et 1T_2 .



Les composés de la série xylo (exo) adoptent une conformation 1T_2 pour les composés cis et 1T_2 - 1E pour les trans tandis que ceux de la série ribo (endo) adoptent les conformations 1T_0 - 1E ou 1E quand l'halogène est situé en trans et 1E quand l'halogène est en position cis.

Déplacements chimiques

Les halogènes situés en 3' possèdent une symétrie cylindrique dont l'axe passe approximativement par le plan de la double liaison. Du fait de l'anisotropie magnétique de ces substituants, ils déblindent les protons H-C(2) et H-C(4) avec lesquels ils se trouvent en relation cisoïde, ce qui permet d'attribuer une configuration au niveau de C-3'. La valeur du déplacement chimique de H-C(2) et H-C(4) des halogénosucres est comparée avec celle des composés (11) pour la série ribo et (20) pour la série xylo dans lesquels le carbone C-3' porte deux atomes d'hydrogène. La différence varie de 0,11 à 0,43 ppm suivant l'électronégativité du substituant. On peut noter que pour les dérivés cis-ribo qui adoptent une conformation 1T_0 - 1E , le proton se trouvant en trans par rapport à l'halogène est également déblindé quand celui-ci est le chlore ou le brome. Le déplacement chimique de ce proton transoïde n'atteint toutefois jamais plus de 60 % de celui du proton cisoïde. Toutes ces valeurs sont rapportées dans le tableau 5.

Tableau 5. Déplacements chimiques τ H-C(2) et τ H-C(4) et comparaison avec ceux de (11) pour la série ribo (H-4 endo) et ceux de (20) pour la série xylo (H-4 exo)

composé (a)	configuration H-C(4)	X X' trans cis	τ H-C(2)	τ H-C(4)	τ H-C(5)	τ H-C(2) de (11) ou (20) - τ H-C(2)(a)	τ H-C(4) de (11) ou (20) - τ H-C(4)(a)
(11)	endo	H H	5,11	5,33	5,9	-	-
(3)	endo	Cl Cl	4,75	4,91	5,56	0,36	0,42
(4)	endo	Br Br	4,88	4,99	5,51	0,23	0,34
(5)	endo	Cl H	4,87	4,90	5,62	0,24	0,43
(6)	endo	H Cl	4,72	5,4	$\sim$ 5,90	0,39	-0,07
(7)	endo	Br H	4,96	4,94	5,59	0,15	0,39
(8)	endo	H Br	4,81	5,44	$\sim$ 6,0	0,3	-0,11
(9)	endo	I H	5,00	5,11	5,62	0,11	0,22
(10)	endo	H I	5,00	5,43	$\sim$ 5,95	0,11	-0,1

(20)	exo	H H	5,18	5,5	~ 5,5	-	-
(12)	exo	Cl Cl	4,91	5,25	5,5	0,27	0,25
(13)	exo	Br Br	4,96	5,31	5,44	0,22	0,19
(14)	exo	Cl H	5,12	5,18	5,49	0,06	0,32
(15)	exo	H Cl	4,83	5,37	5,62	0,35	0,13
(16)	exo	Br H	5,15	5,27	5,45	0,03	0,23
(17)	exo	H Br	4,91	5,41	5,62	0,27	0,09
(18)	exo	I H	5,14	?	?	0,04	?
(19)	exo	H I	5,06	5,41	5,6	0,12	0,09

X est l'atome qui est en relation transoïde par rapport à H-C(2) et X' celui qui se trouve en relation cisoiïde.

Le déplacement chimique de H-C(5) apporte une confirmation supplémentaire aux attributions déjà faites. Dans les composés cis-ribo, l'effet déblindant de l'halogène sur les protons H-C(4) et H-C(5) est approximativement le même, ce qui est expliqué par leur égal éloignement du substituant dû à la position du cycle dioxolanne comportant les carbones C-5 et C-6. Dans les dérivés xylo cet effet est beaucoup moins net car ils adoptent une conformation proche de 1T_2 dans laquelle du fait de l'abaissement du carbone C-2, l'halogène tend à s'approcher de H-C(4) et à s'écarter de H-C(5) au-dessus du plan. Les valeurs des déplacements chimiques de H-C(4) et H-C(5) pour la série cis confirment donc les attributions faites sur la base de la valeur des constantes de couplage allylique.

Constantes de couplage vicinal J_{12}

Les valeurs des constantes de couplage J_{12} dans la série xylo sont toutes inférieures à celle de la série ribo, ce qui confirme le déplacement de la zone 1T_0 - 1E à 1E - 1T_2 quand on passe de la première série à la seconde. Elles sont en accord avec les conformations 1T_0 ($\varnothing = 30^\circ$), 1E ($\varnothing = 35^\circ$) et 1T_2 ($\varnothing = 35^\circ$).

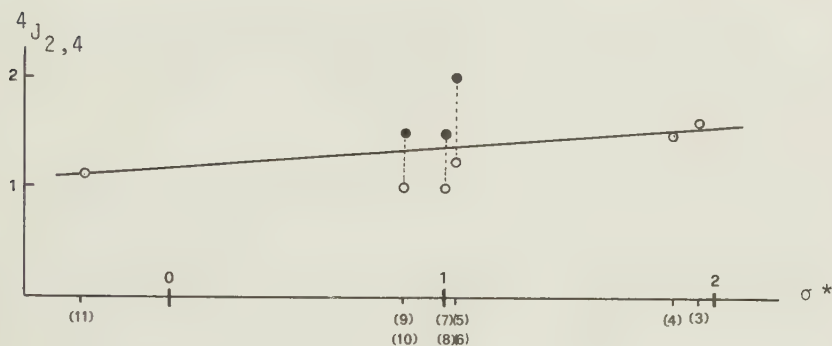
Constantes de couplage ${}^4J_{24}$ et J_{45}

Les constantes de couplage ${}^4J_{24}$ sont appelées isopropylidéniques /37/. Puisqu'il s'agit d'un couplage à longue distance à travers quatre liaisons, les contributions des orbitales π et σ sont non négligeables. Les exigences stériques de la molécule créent des imprécisions sur les orbitales σ et rendent difficile une compréhension de la dépendance angulaire de ce type de couplage. La théorie /38/ prévoit :

$${}^4J_{HH'}^\pi = -4,72 \sin^2 \varnothing \sin^2 \varnothing'$$

où $\varnothing$ et $\varnothing'$ sont les angles dièdres existant entre respectivement H-C(2), H-C(4) et le plan C(2)-C(3)-C(4). La valeur de cette constante serait négative /39/, cependant il semble vraisemblable de penser qu'elle est compensée positivement par une contribution

des électrons σ qui diminue avec l'augmentation de l'électronégativité. Les valeurs des électronégativités des groupements halogénométhylidéniques n'étant pas accessibles dans la littérature, nous avons utilisé comme terme de comparaison les valeurs de σ^* des groupements halogénométhyles correspondants. Si l'on porte sur un graphique en abscisse les σ^* des groupements halogénométhyles ainsi associés aux composés (11), (9) et (10), (7) et (8), (5) et (6), (4), (3) et en ordonnée les constantes de couplage $^4J_{24}$ on constate une distribution relativement symétrique des valeurs de $^4J_{24}$ des composés cis et trans par rapport à celle des composés portant deux halogènes ou deux hydrogènes.



Cette influence de l'isométrie géométrique comme l'absence de couplage $^4J_{24}$ dans la série xylo est difficilement explicable. La technique de l'INDOR /40/ appliquée au composé (6) a permis de montrer que la constante $^4J_{24}$ est négative en prenant comme convention que la constante vicinale J_{12} a un signe positif. Cette particularité peut provenir d'une annulation de la composante $^4J_{\pi}$ par $^4J_{\sigma}$ dans les composés xylo et d'une torsion de la double liaison dans les composés monohalogénés. Le calcul de la valeur approchée de $^4J_{24}^{\pi}$ (en Hz) selon l'équation ci-dessus donne une bonne corrélation pour les dérivés ribo puisque la moyenne des

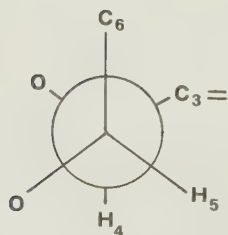
constantes ${}^4J_{24}$ est de 1,38. La comparaison de ${}^4J_{24}$ avec les valeurs du tableau 6 est en accord avec les conformations attribuées.

Tableau 6. Calcul de la valeur de ${}^4J_{24}$

configu- ration H-C(4)	confor- mation	ϕ	ϕ'	$\phi+\phi'$	${}^4J_{24}^{\pi}$ calc.
endo	1E	45°	55°	100°	- 1,58
endo	1T_O	50°	45°	95°	- 1,38

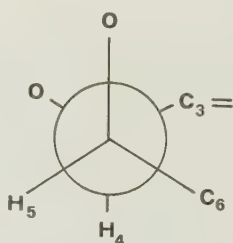
L'absence inattendue (ou la présence) d'une constante J_{24} nous fournit cependant un moyen sûr de déterminer la configuration exo (ou endo) au niveau de C-4.

En ce qui concerne la disposition relative des atomes H-C(4) et H-C(5), la rmn ne nous donne qu'une valeur moyenne de l'angle que ceux-ci font entre eux dans les différentes conformations. Dans la série ribo, la valeur de J_{45} est comprise pour les dérivés cis entre 3 et 3,2 Hz, alors que pour ceux de configuration trans elle varie de 5,2 à 7,5 Hz. En excluant les conformations éclipsées, il reste trois conformations décalées possibles.



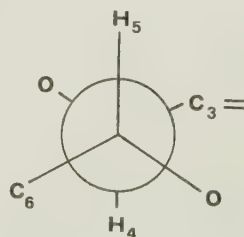
A

gauche



B

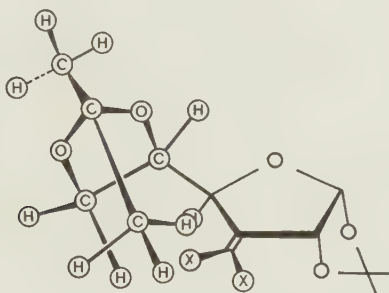
gauche



C

anti

La conformation B n'est pas représentée à cause de l'empêchement stérique entre l'halogène situé en trans et H-C(6) et les hydrogènes du méthyle du cycle dioxolanne. La rotation de ce dernier autour de C-5 le rapproche de la double liaison sans éloigner suffisamment H-C(6), ce qui rend cette disposition stérique impossible. Ceci est clairement visible sur la figure ci-dessous.



Pour le calcul des pourcentages des conformations il faut admettre (d'après la loi de Karplus).

$$J_{\text{trans}} = 9,22 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{gauche}} = 1,84 \text{ Hz}$$

J_{obs} est la moyenne pondérée des J_{trans} et J_{gauche}

$$J_{\text{obs}} = p_{\text{trans}} (9,22) + (1-p) 1,84 \quad p = \text{fraction molaire}$$

Pour les isomères trans :

$$p = 0,6 \text{ soit environ } 60 \% \text{ de conformation C} \\ \text{et } 40 \% \text{ de conformation A}$$

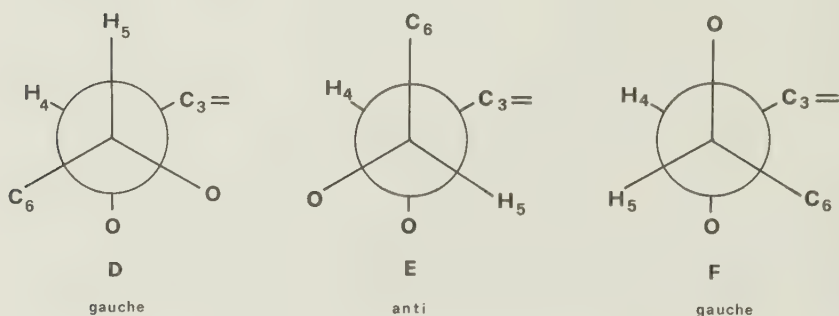
Pour les isomères cis :

$$p = 0,2 \text{ soit environ } 20 \% \text{ de conformation C} \\ \text{et } 80 \% \text{ de conformation A}$$

Cette différence est imputable à l'existence dans les dérivés

cis d'un groupement volumineux à proximité du cycle dioxolanne fixé en C-5 et C-6.

Dans la série xylo, la valeur de J_{45} varie de 7,9 à 8,0 Hz pour les composés cis et de 6,3 à 6,6 Hz pour les composés trans. On peut envisager les trois conformères suivants :



De même que dans la série ribo la conformation F est interdite en raison de l'empêchement stérique entre les méthyles du cycle dioxolanne et les substituants en C-3' sur la face inférieure. Par le même calcul que précédemment pour les pourcentages des conformations D et E on trouve pour les isomères trans :

$$p = 0,6 \text{ soit environ } 60 \% \text{ de conformation E} \\ \text{et } 40 \% \text{ de conformation D}$$

et pour les isomères cis :

$$p = 0,8 \text{ soit environ } 80 \% \text{ de conformation E} \\ \text{et } 20 \% \text{ de conformation D}$$

On voit donc que l'influence de l'isomérisie géométrique sur les populations de conformères au niveau de la liaison C-4-C-5 est inverse entre les séries ribo et xylo. L'examen des couplages J_{24} et J_{45} permet ainsi de déterminer dans ces séries de dérivés monohalogénés les configurations ribo ou xylo et cis ou trans.

1.3. Spectrométrie de masse

L'étude de nos produits en spectrométrie de masse est à rapprocher de celles faites sur les dérivés O-isopropylidéniques d'acides gras ou sur des dérivés diacétonés de pentoses ou d'hexoses /41/. Les spectres de masse des composés du chapitre 1 se caractérisent par l'absence de pics moléculaires, les fragments $(M-CH_3)^+$ étant ceux de plus haute masse. Sauf dans le cas du composé dibromométhylidénique ribo (4) qui forme un ion par perte de brome, les fragmentations ont lieu initialement sur les isopropylidènes. Les mécanismes de formation des principaux ions sont présentés dans les tableaux 7 et 8.

m/e 101 provient du reste isopropylidénique 5:6 par coupure au niveau C-(4)-C-(5). Dans tous les spectres de masse cet ion représente le pic de base.

m/e 43 est le ion acylium provenant d'une perte d'acide acétique.

m/e 109 est présent dans tous les spectres et correspond aux structures possibles suivantes :



m/e 73 est le méthylisopropyléther, filiation du fragment 101.



m/e 59 est l'acétone protonée.

m/e 85 et m/e 100 correspondent aux ions suivants et sont issus des restes isopropylidéniques en 5:6 ou 1:2.



Tableau 7. Principales voies de dégradation de (3).

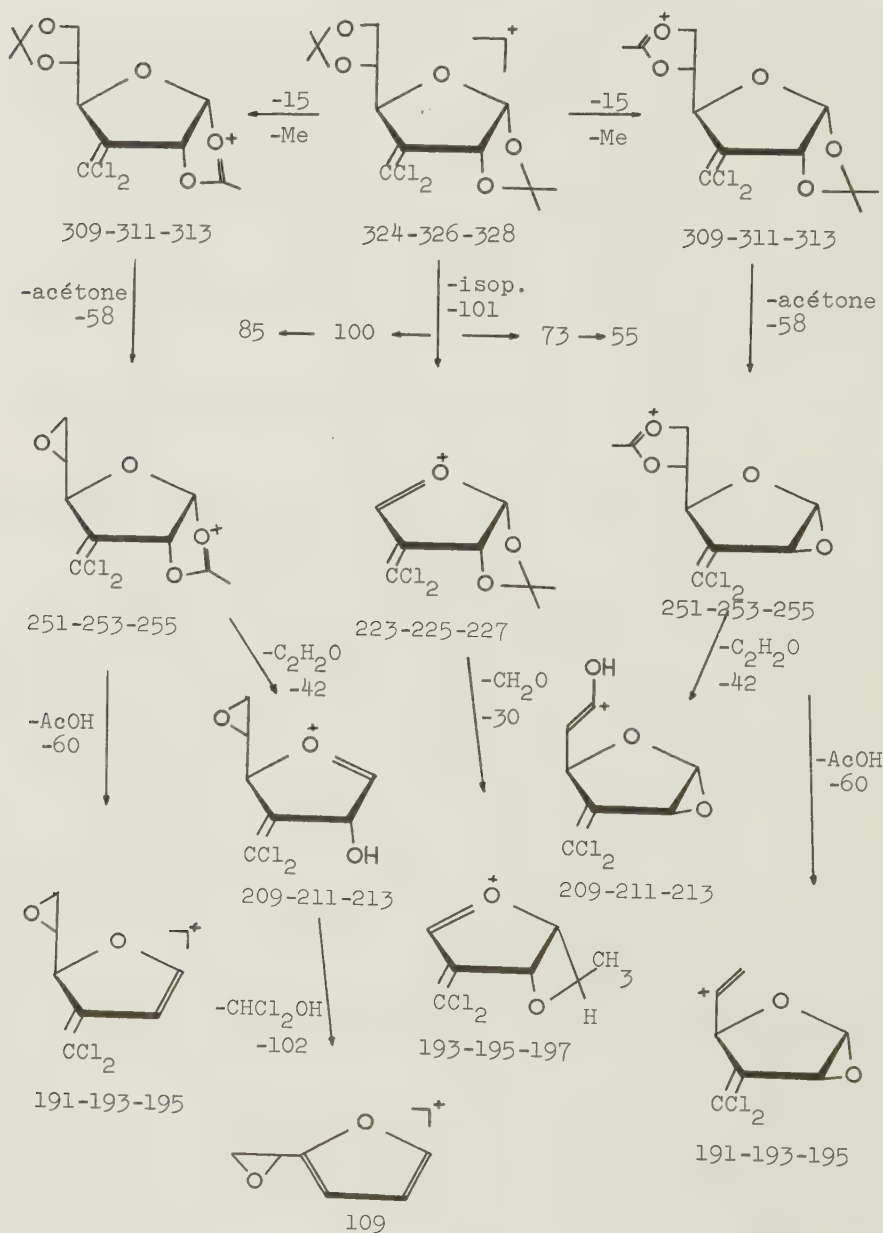
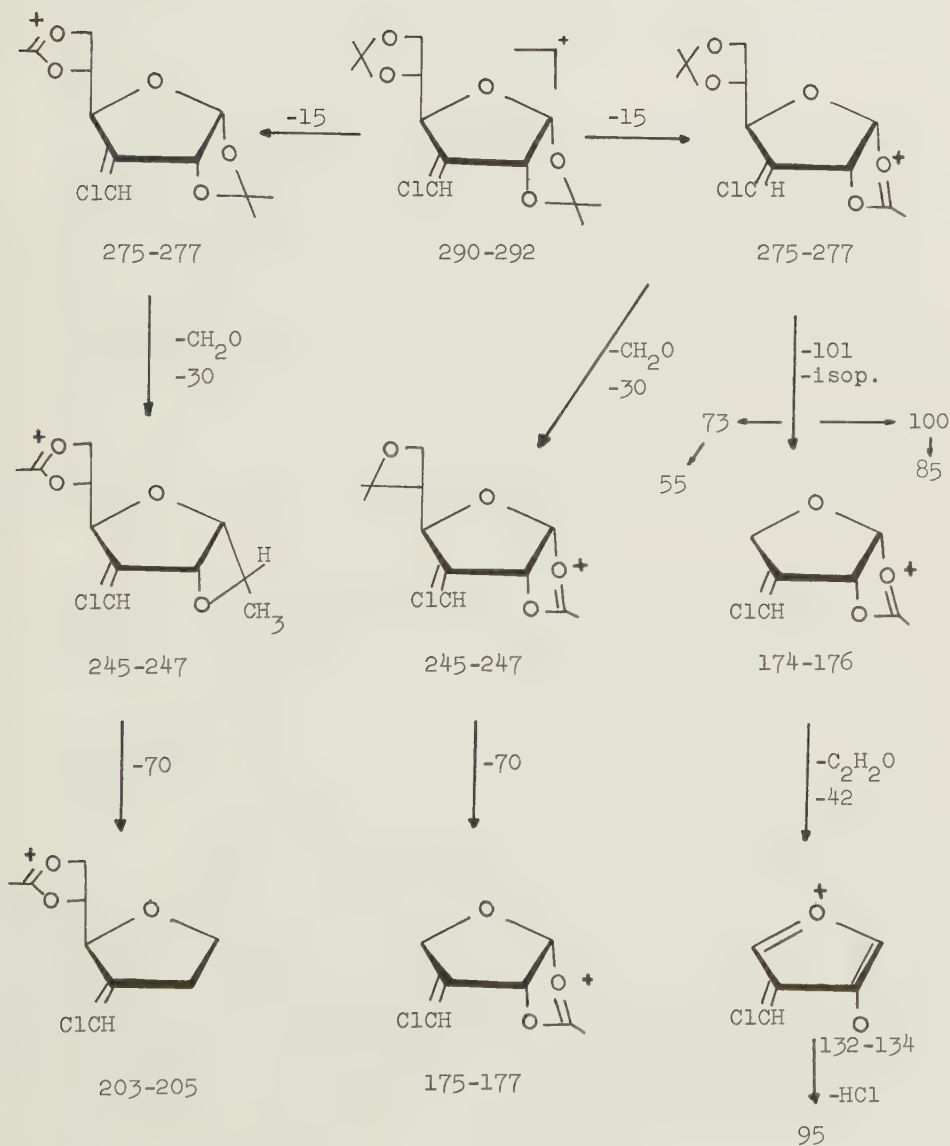


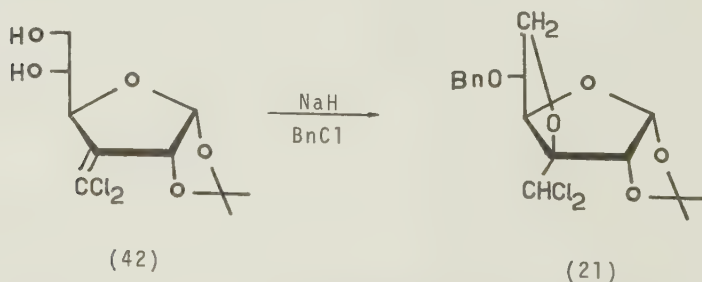
Tableau 8. Principales voies de dégradation de (5)



Il ressort de l'étude des spectres de tous les composés que le groupement dihalogénométhylidène reste longtemps fixé au cycle furannique. Son élimination doit procéder de mécanismes complexes. On ne retrouve pas dans les spectres de pics correspondants au départ d'hydracides ou d'halogènes sous forme élémentaire à partir de l'ion moléculaire.

1.4. Formation d'un 3,6-anhydrosucre

Lors de tentatives de benzylation de (42) (voir partie B) nous avons noté que l'anion formé par action du NaH sur (42) dans le DMF réagit plus vite par addition nucléophile sur la double liaison que par substitution nucléophile avec le chlorure de benzyne et donne le composé anhydro 3-6 avec un rendement de 71 %. L'éthanololyse de (21) dans EtOH en présence de Dowex 50 H⁺ à chaud fournit les deux anomères (22) et (23) (rendement 87,5 %) qui sont séparables par cristallisation fractionnée. Ces produits sont actuellement soumis à une étude pharmacologique.



1.5. Réactivité vis à vis des carbènes et carbènes

A première vue une des caractéristiques de nos produits devrait être leur réactivité vis à vis des réactifs électrophiles et notamment des carbènes pour conduire à des spiro-sucres. Nous avons essayé de synthétiser des spiro-cyclopropanes à partir des composés méthylidéniques ribo (11), dibromométhylidénique ribo (4) et difluorométhylidénique ribo (25) en utilisant cinq méthodes de

1.6. Partie expérimentale

Méthodes générales

Les évaporations ont été effectuées sous pression réduite en dessous de 40° . Les ccm analytiques ont été faites sur plaques recouvertes d'une couche de 0,25 mm de silicagel Merck HF 254, l'observation des spots à l'UV et la révélation par le permanganate de potassium à 0,05 % ou à chaud par le réactif phosphomolybdique préparé en mélangeant 50 g de molybdate d'ammonium, 50 ml d'acide phosphorique, 50 ml d'acide sulfurique et en diluant le tout à un litre.

Les solvants de migration sont :

solvant 1	:	éther-hexane 1:1	(v/v)
"	2	éther-hexane 2:1	
"	3	hexane-AcOEt 1:1	
"	4	hexane-AcOEt 1:2	
"	5	AcOEt	
"	6	éther isopropylique-MeOH 2:1	
"	7	AcOEt-éthanol 4:1	

Les Rf ont été mesurés sur plaques de 2,5 x 7,5 cm.

Les chromatographies sur couche préparative (ccp) ont été faites sur plaques de 20x20 cm ou 20x40 cm, recouvertes d'une couche de silicagel de 1 à 2 mm.

Les cgl analytiques ont été effectuées sur Perkin-Elmer F11 (colonne 2 m, $\varnothing$ 3 mm, "néopentylglycolsébacate" 5 % sur Chromosorb W 60-80 mesh) et les cgl préparatives sur Perkin-Elmer F21 (colonnes 3 x 0,9 m, garnissage identique). Les volumes de rétention relatifs (V_{RR}) sont établis par comparaison avec un étalon interne le di-O-isopropylidène-1,2:5,6- α -D-glucofurannose ($V_{RR} = 1$).

Les chromatographies sur colonne sèche ont été faites sur Silicagel Woelm "dry column grade" ou Merck 60 F254 (70 - 230 mesh). Les chromatographies en phase liquide à haute pression sur Hewlett-Packard 1010 A avec des colonnes garnies de silicagel

de 5 et 10 μ .

Les spectres de rmn ont été enregistrés sur Perkin-Elmer R 32 ou Varian XL 100. Les déplacements chimiques du fluor sont indiqués en ppm par rapport à l'hexafluorobenzène comme étalon interne. Les spectres rmn du ^{13}C ont été enregistrés sur Varian XL 100 avec transformation de Fourier. (étalon interne TMS)
Les spectres IR ont été effectués sur Perkin-Elmer 157 et 357 avec des pastilles ou plaques de KBr, les UV sur Unicam SP 800 B et les courbes ORD-CD sur un appareil Jasco J-20.

Les points de fusion ont été déterminés avec le microscope à platine chauffante Mettler FP 5 + FP 52.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur Varian SM 1B ou CH-4. Les $[\alpha]_D$ furent mesurés avec un polarimètre Schmidt et Haensch Polartronic I.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K. Eder (Ecole de Chimie, Genève).

1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofurannosul-3-ose (1)

Obtenu selon /44/.

Ce composé sera par la suite appelé céto-sucré (1).

1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-xylo-hexofurannosul-3-ose (2)

Obtenu selon /45/.

Ce composé sera par la suite appelé céto-sucré (2)

3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofurannose (3)

On dispose dans un ballon sous azote 27,7 g (70 mmoles) de trichlorométhylphénylmercure /29/, 18,3 g (70 mmoles) de triphénylphosphine, 10,32 g (40 mmoles) de (1) et 130 ml de xylène. On chauffe à 80° sous agitation pendant 3 h, filtre, évapore à sec le solvant et chromatographie sur colonne sèche de 400 g de SiO₂. On élue tout d'abord avec du benzène pour éliminer l'excès de triphénylphosphine et les organomercurels, puis par un mélange éther-hexane 1:1.

On recueille ainsi 9,7 g de (3). Rendement 77 %.

F : 46-47° V_{RR}^{180} 1,18

$[\alpha]_D^{23} +267^\circ$ (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,63 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 217 (5120)

ir : ν_{max}^{KBr} 1645 (C=C) 1377 et 1370 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (90 MHz) : τ 4,04 (d, 1p, J_{1,2} 4,2 Hz, H-1) 4,84 (dd, 1p, J_{2,4} 1,6 Hz, H-2) 4,98 (dd, 1p, J_{4,5} 3,3 Hz, H-4) 5,63 (ddd, 1p, J_{5,6a} 6,5 Hz, J_{5,6b} 6,7 Hz, H-5) 5,99 (dd, 1p, J_{6a6b} 8,5 Hz, H_a-6) 6,20 (dd, 1p, H_b-6) 8,54, 8,58 et 8,65 (3s, 6 et 2 x 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 43 (21,7), 102 (6,8), 309 (6,6) (M⁺-Me), 59 (4,3) 311 (4,3) (M⁺-Me), 73 (3,6), 191 (2,4), 173 (1,9)... 313 (0,8) (M⁺-Me)

anal : (325,19) calc. C 48,02 H 5,58 Cl 21,80

C₁₃H₁₈Cl₂O₅ trouvé 48,09 5,48 21,67

3-C-dibromométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofurannose (4)

A une solution de 2,6 g (8 mmoles) de tétrabromométhane dans 20 ml de dichlorométhane maintenue à 0° sous azote à 1' abri de la lumière, on ajoute une solution de 4,2 g (16 mmoles) de triphénylphosphine dans 15 ml de dichlorométhane. A la solution de dibromométhylidènetriphénylphosphorane ainsi obtenue /23/ on ajoute goutte à goutte une solution de 1,03 g de (1) dans 20 ml de dichlorométhane. Après 15 min. on ajoute 300 ml de pentane, filtre, lave le précipité (50 ml), sèche (MgSO₄) et évapore le solvant. La chromatographie du résidu sur colonne (200 g) fournit 850 mg de (4) qui est recristallisé dans ether-hexane.
Rendement : 53 %.

F : 72,5 - 73,5° $V_{RR}^{170} 2,54$

$/\alpha_D^{23} +165^\circ$ (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,61 (solvant 1)

uv : $\lambda_{max}^{EtOH} 292$ (29)

ir : $\nu_{max}^{KBr} 1642$ (C=C) 1370 et 1364 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (100 MHz) : τ 3,90 (d, 1p, J_{1,2} 4,5 Hz, H-1) 4,88 (dd, 1p, J_{2,4} 1,5 Hz, H-2) 4,99 (dd, 1p, J_{4,5} 3,0 Hz, H-4) 5,51 (ddd, 1p, J_{5,6a} 5,0 Hz, J_{5,6b} 7,0 Hz, H-5) 5,90 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,3 Hz, H_a-6) 6,17 (dd, 1p, H_b-6) 8,5, 8,53 et 8,61 (3s, 6, 3 et 3 p, CMe₃)

sm : 101 (100), 40 (48,8), 44 (31,8), 45 (11,3), 41 (6,25), 60 (5,8), 180 (4,6), 73 (4), 181 (3,3), 399 (3,2)(M⁺-Me)... 397 (2,7)(M⁺-Me), 401(2)(M⁺-Me), 333 (1,6)(M⁺-Br), 335 (1,6)(M⁺-Br)

anal : (414,10) calc. C 37,68 H 4,35 Br 38,64

C₁₃H₁₈Br₂O₅ trouvé 37,75 4,45 38,87

Chlorométhylidénation de (1)

A une suspension de chlorure de chlorométhyltriphénylphosphonium /46/ (13,9 g, 40 mmoles) dans 20 ml de THF maintenue à -70° sous azote, on ajoute sous bonne agitation 18 ml (40 mmoles) d'une solution de butyllithium à 25 % dans l'hexane. Après 15 min. on ajoute goutte à goutte une solution de (1) (5,36 g, 20 mmoles) dans le THF (20 ml). On laisse le milieu réactionnel revenir à 20° et agite pendant 15 h. On ajoute alors 50 ml d'eau et extrait par l'éther (4 x 50 ml). Les extraits étherés réunis, séchés (MgSO₄) et concentrés sont soumis à une ccp qui fournit 1,03 g de (5), 0,58 g de (6) et 0,76 g d'un mélange (1:1) de (5) et (6). Rendement global 35 %.

cis-3-C-chlorométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α-D-ribo-hexofurannose (5)

Obtenu comme décrit ci-dessus.

Sirop

$V_{RR}^{170^\circ}$ 0,84

$[\alpha]_D^{18}$ +140° (c 1,2 chloroforme)

ccm : Rf 0,55 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 230 (79) épaulement à 255

ir : $\nu_{\max}^{film}$ 1669 (C=C) 1381 et 1370 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (90 MHz) : τ 3,56 (dd, 1p, J_{2,3'} 2,0 Hz, J_{3',4} 2,0 Hz, H-3')
 4,04 (d, 1p, J_{1,2} 4,5 Hz, H-1) 4,87 (dt, 1p, J_{2,4} 2,0 Hz,
 H-2) 4,90 (dt, 1p, J_{4,5} 3,0 Hz, H-4) 5,62 (ddd, 1p, J_{5,6a}
 7,0 Hz, J_{5,6b} 7,0 Hz, H-5) 6,03 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,5 Hz, H_a-6)

6,12 (dd, 1p, H_b -6) 8,62 et 8,67 (2s, 9 et 3 p, CMe_2)

sm : 101 (100), 43 (68), 59 (9,9), 73 (7,9), 102 (6,1), 55 (5,0)

61 (4,9), 157 (4,4), 275 (4,3)(M^+-Me), 83 (3,2) ... 277
(1,5)(M^+-Me)

anal : (290,75) calc. C 53,70 H 6,59 Cl 12,19

$C_{13}H_{19}ClO_5$ trouvé 53,78 6,63 12,12

trans-3-C-chlorométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-
 α -D-ribo-hexofurannose (6)

Obtenu comme décrit ci-dessus.

F : 56 - 56,5° V_{RR}^{160} 0,77

$/\alpha_D^{18} +131$ (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,62 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 224 (2715) épaulement à 250

ir : ν_{max}^{KBr} 1667 (C=C) 1379 et 1370 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (100 MHz) τ 3,34 (dd, 1p, $J_{2,3}$ 1,5 Hz, $J_{3,4}$ 2,0 Hz, H-3')

4,16 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1) 4,72 (ddd, 1p, $J_{2,4}$ 1,25 Hz,

H-2) 5,40 (ddd, 1p, $J_{4,5}$ 6,5 Hz, H-4) 5,80-6,12 (m, 3p, H-5,

H₂-6) 8,48, 8,57, 8,60, 8,65 (4s, 4 x 3p, CMe_2)

sm : 101 (100), 43 (68), 59 (10,8), 44 (10,2), 28 (7,8), 73 (7,2)

31 (6,6), 102 (5,8), 157 (4,8), 275 (4,6)(M^+-Me) ... 277

(1,8)(M^+-Me)

anal : (290,75) calc. C 53,70 H 6,59 Cl 12,19

$C_{13}H_{19}ClO_5$ trouvé 53,66 6,67 12,04

Bromométhylidénation de (1)

A une solution de dibromométhylphénylmercure /28/ (3,6 g 8 mmoles) et de triphénylphosphine (2,6 g, 10 mmoles) dans 20 ml de xylène on ajoute 1,03 g de (1) (4 mmoles). Après 3 h à 80° on refroidit, filtre, évapore le solvant et extrait le résidu par 3 x 10 ml d'éther. Les extraits étherés réunis, filtrés, sont concentrés et soumis à une ccp qui fournit deux fractions constituées de (7) (42 %) et (8) (58 %).
Rendement total : 840 mg, 63 %.

cis-3-C-bromométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofurannose (7)

Le composé a été obtenu comme décrit ci-dessus.

sirop V_{RR}^{170} 1,27

$[\alpha]_D^{18} +238^\circ$ (c 0,8 chloroforme)

ccm : Rf 0,63 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 236 (338) épaulement à 275

ir : $\nu_{\max}^{film}$ 1656 (C=C) 1379 et 1370 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (90 MHz) τ 3,41 (dd, 1p, $J_{2,3} \sim 1,5$ Hz, $J_{3,4} \sim 1,7$ Hz, H-3')

4,03 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,3 Hz, H-1) 4,94 (m, 1p, $J_{2,4} \sim 1,5$ Hz,

$J_{4,5}$ 3,0 Hz, H-4) 4,96 (m, 1p, H-2) 5,59 (ddd, 1p, $J_{5,6a}$

6,5 Hz, $J_{5,6b}$ 7,1 Hz, H-5) 5,99 (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,4 Hz, H_a-6)

6,18 (dd, 1p, H_b-6) 8,58 et 8,63 (2s, 9 et 3 p, CMe₂)

sm : 101 (100), 43 (10,8), 255 (6,35), 102 (5,4), 59 (5,1), 319

(4,6)(M⁺-Me), 321 (4,6)(M⁺-Me), 205 (3,6), 241 (3,6), 73 (3,5)

anal : (335,20) calc. C 46,58 H 5,71 Br 23,84

C₁₃H₁₉BrO₅ trouvé 46,60 5,83 23,64

trans-3-C-bromométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofurannose (8)

Ce composé a été obtenu comme décrit ci-dessus.

F : 49,6 - 51,1° V_{RR}^{170} 1,15

α_D^{17} +112,5° (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,70 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 227 (4096) épaulement à 258

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 1650 (C=C) 1377 et 1370 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (100 MHz) τ 3,17 (dd, 1p, $J_{2,3'}$ 1,5 Hz, $J_{3',4}$ 2,0 Hz, H-3')
4,15 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,2 Hz, H-1) 4,81 (ddd, 1p, $J_{2,4}$ 1,0 Hz,
H-2) 5,44 (ddd, 1p, $J_{4,5}$ 7,5 Hz, H-4) 5,90-6,1 (m, 3p, H-5,
H₂-6) 8,47, 8,57, 8,59 et 8,64 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 43 (58,6), 59 (9,0), 73 (6,4), 102 (6,0), 139
(4,1), 175 (3,2), 319 (2,8)(M⁺-Me), 321 (2,8)(M⁺-Me), 201
(2,3), 203 (2,3)

anal : (335,20) calc. C 46,58 H 5,71 Br 23,84

C₁₃H₁₉BrO₅ trouvé 46,33 5,75 23,74

Iodométhylidénation de (1)

-A. Une suspension de tert-butyrate de potassium (1,7 g, 15 mmoles) dans le toluène (20 ml) est agitée pendant 30 min. à 20° sous azote, puis refroidie à 0°. On ajoute goutte à goutte une solution de triphénylphosphine (5,2 g, 20 mmoles) dans le toluène (15 ml) puis une solution d'iodoforme (5,9 g, 15 mmoles) dans 20 ml d'un mélange (1:1) de toluène et d'éther. Après 15 min. on ajoute une solution de (1) (1,04 g, 4 mmoles) dans l'éther (10 ml). Après 15 h à 20° on ajoute 100 ml d'éther, filtre

et lave le précipité formé par l'éther (2 x 50 ml). Les extraits organiques sont concentrés et le résidu est soumis à une ccp qui fournit 118 mg (8,5 %) de (9) et 189 mg (15,5 %) de (10).

-B. A une solution d'iodoforme (5,5 g, 14 mmoles) et de triphénylphosphine (3,6 g, 14 mmoles) dans le tétrahydrofuranne (20 ml) on ajoute à -70° sous azote 6,3 ml (15 mmoles) d'une solution de butyllithium à 25 % dans l'hexane, puis goutte à goutte une solution de (1) (1,03 g, 4 mmoles) dans le THF (10 ml). Après 5 h à 20°, on ajoute 50 ml d'eau et extrait par l'éther (5 x 40 ml). Les phases organiques réunies, séchées (MgSO₄) et concentrées donnent un résidu qui fournit par ccm préparative 320 mg (22 %) de (10).

cis-3-désoxy-3-C-iodométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α-D-ribo-hexofurannose (9)

Ce composé a été obtenu comme décrit ci-dessus.

F : 61-62° V_{RR}^{170} 2,32

α_D^{24} +109,5 (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,57 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 234 (3140)

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 1642 (C=C) 1379 et 1370 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (90 MHz) τ 3,28 (dd, 1p, J_{2,3'} 1,5 Hz, J_{3',4} 1,5 Hz, H-3')
4,02 (d, 1p, J_{1,2} 4,8 Hz, H-1) 5,00 (dt, 1p, J_{2,4} 1,5 Hz, H-2) 5,11 (ddd, 1p, J_{4,5} 3,2 Hz, H-4) 5,62 (ddd, 1p, J_{5,6a} 6,4 Hz, J_{5,6b} 7,7 Hz, H-5) 6,01 (dd, 1p, J_{6a6b} 8,3 Hz, H_a-6) 6,19 (dd, 1p, H_b-6) 8,56 et 8,65 (2s, 9 et 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 43 (9,6), 367 (9,1)(M⁺-Me), 167 (7,2), 255 (6,8)
102 (6,4), 205 (5,5), 94 (5), 58 (3,6), 59 (3,6)

anal : (382,20) calc. C 40,85 H 5,01 I 33,20

C₁₃H₁₉I₅ trouvé 40,96 5,03 33,30

trans-3-désoxy-3-C-iodométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène

α-D-ribo-hexofurannose (10)

Ce composé a été obtenu comme décrit ci-dessus.

sirop V_{RR}^{170} 2,07

α_D^{18} +124° (c 0,9 chloroforme)

ccm : Rf 0,68 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 231,5 (5320)

ir : ν_{max}^{film} 1647 (C=C) 1383 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (100 MHz) τ 3,67 (dd, 1p, J_{2,3}, 1,6 Hz, J_{3,4}, 1,8 Hz, H-3')
 4,14 (d, 1p, J_{1,2} 4,2 Hz, H-1), 5,00 (ddd, 1p, J_{2,4} 1,0 Hz,
 H-2) 5,43 (ddd, 1p, J_{4,5} 5,2 Hz, H-4) 5,88-6,06 (m, 3p, H-5,
 H₂-6) 8,48, 8,58 et 8,64 (3s, 3, 6 et 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 43 (58,5), 59 (8,86), 122 (7,6), 68 (7,07), 73
 (6,8), 55 (6,5), 41 (6,0), 102 (5,9), 61 (3,7) ... 367
 (3,6)(M⁺-Me)

anal : (382,20) calc. C 40,85 H 5,01 I 33,20

C₁₃H₁₉I₅ trouvé 40,73 5,09 33,35

3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-méthylidène-α-D-ribo-

hexofurannose (11)

Obtenu antérieurement selon /21/ ou d'une manière analogue à (20).

3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xylo-hexofurannose (12)

Une solution de (2) (300 mg, 1,15 mmoles), de triphénylphosphine (2,62 g, 10 mmoles) et de trichlorométhylphénylmercure /29/ (2,77 g, 7 mmoles) dans 7 ml de xylène est maintenue à 90° sous agitation pendant 3 h. Le milieu réactionnel est filtré et le résidu lavé avec 3 x 10 ml d'éther. Les extraits organiques réunis, concentrés sont soumis à une ccp. La recristallisation du produit obtenu fournit 136 mg de (12).

Rendement : 40 %.

F : 86 - 87° V_{RR}^{170} 1,79

$[\alpha]_D^{23} +10,8$ (c 0,9 chloroforme)

ccm : Rf 0,5 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 231,5 (372)

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 1648 (C=C) 1373 et 1384 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (90 MHz) τ 4,14 (d, 1p, J_{1,2} 4,1 Hz, H-1) 4,91 (d, 1p, H-2)

5,25 (d, 1p, J_{4,5} 7,7 Hz, H-4) 5,50 (dt, 1p, J_{5,6a} 5,0 Hz,

J_{5,6b} 8,1 Hz, H-5) 6,03 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,4 Hz, H_a-6) 6,08

(dd, 1p, H_b-6) 8,42, 8,54, 8,63 et 8,66 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 309 (9,9)(M⁺-Me), 311 (6,4)(M⁺-Me), 73 (6,4),

102 (6,2), 55 (5), 59 (4,7), 191 (3,7), 251 (3,5), 193 (2,3),

... 313 (1,1)(M⁺-Me)

anal : (325,19) calc. C 48,02 H 5,58 Cl 21,80

C₁₃H₁₈Cl₂O₅ trouvé 48,02 5,79 21,93

3-C-dibromométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xyl-o-hexofurannose (13)

A une solution, maintenue à 0° sous azote à l'abri de la lumière, de tétrabromométhane (1,3 g, 4 mmoles) dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute une solution de triphénylphosphine (2,1 g, 8 mmoles) dans 7,5 ml de dichlorométhane. A la solution de dibromométhylènetriphénylphosphorane /23/ ainsi obtenue, on ajoute goutte à goutte à 0° une solution du céto-sucré (2) (400 mg, 1,55 mmoles) dans 10 ml de dichlorométhane. Après 15 min. on ajoute 150 ml de pentane, filtre et lave le résidu par 25 ml de pentane. Les extraits organiques réunis, concentrés, sont soumis à une ccp et fournissent 255 mg de (13). Rendement : 41 %.

F : 106,3 - 107,6° V_{RR}^{180} 4,33

α_D^{23} +8,5° (c 0,9 chloroforme)

ccm : Rf 0,53 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 228 (2800)

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 1642 (C=C) 1370 et 1380 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (90 MHz) τ 4,10 (d, 1p, J_{1,2} 4,3 Hz, H-1) 4,96 (d, 1p, H-2) 5,31 (d, 1p, J_{4,5} 7,5 Hz, H-4) 5,44 (q, 1p, J_{5,6} 7,2 Hz, H-5) 5,99 (d, 2p, H₂-6) 8,39, 8,52, 8,61 et 8,65 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 55 (14,8), 59 (13), 73 (9,6), 72 (6), 61 (5,9) 399 (4,1)(M⁺-Me), 83 (3,6), 115 (3,4), 119 (2,9) ... 397 (2,1)(M⁺-Me) ... 401 (2)(M⁺-Me)

anal. : (414,10) calc. C 37,68 H 4,35 Br 38,64

C₁₃H₁₈Br₂O₅ trouvé 37,64 4,55 38,64

Chlorométhylidénation de (2)

Une solution de dichlorométhylphénylmercure /28/ (1,96 g 6 mmoles), de triphénylphosphine (1,83 g, 7 mmoles) et de (2) (400 mg, 1,55 mmole) dans 7 ml de xylène est maintenue sous agitation pendant 3 h à 80°. Le mélange réactionnel est alors filtré et le résidu lavé par 20 ml d'éther. Les extraits organiques réunis sont concentrés et soumis à une chromatographie sur colonne sèche qui fournit deux fractions constituées des composés (14) (58 %) et (15) (42 %).

Rendement : 221 mg (49 %).

cis-3-C-chlorométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α-D-xylo-hexofurannose (14)

Ce composé est préparé comme décrit ci-dessus.

F : 87,5 - 89° V_{RR}^{170} 1,57

$[\alpha]_D^{23}$ -55,6° (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 227,5 (291)

ir : ν_{max}^{KBr} 1669 (C=C) 1369 et 1380 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (90 MHz) τ 3,51 (d, 1p, J_{2,3'} 0,5 Hz, J_{3',4} 1,8 Hz, H-3')
4,16 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1) 5,12 (d, 1p, H-2) 5,18 (dd,
1p, J_{4,5} 7,9 Hz, H-4) 5,49 (m, 1p, J_{5,6} 7 Hz, H-5) 6,03 (d,
2p, H₂-6) 8,41, 8,52, 8,62 et 8,67 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 157 (10,5), 275 (8,6) (M⁺-Me), 102 (6,2), 73
(4,7), 59 (4,4), 72 (3,6), 217 (3,3), 159 (2,9), 277 (2,7)
(M⁺-Me)

anal. : (290,75) calc. C 53,70 H 6,59 Cl 12,19

$C_{13}H_{19}ClO_5$ trouvé 53,58 6,53 12,08

trans-3-C-chlorométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xylo-hexofurannose (15)

Ce composé est préparé comme décrit ci-dessus.

F : $74 - 75^{\circ}$ V_{RR}^{170} 1,21

$/\alpha_D^{23} + 75,9^{\circ}$ (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,33 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 229 (314)

ir : ν_{max}^{KBr} 1650 (C=C) 1365 et 1378 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (90 MHz) τ 3,67 (t, 1p, $J_{2,3}$ 1,2 Hz, $J_{3,4}$ 1,6 Hz, H-3')
 4,20 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,8 Hz, H-1) 4,83 (dd, 1p, H-2) 5,37 (dd,
 1p, $J_{4,5}$ 6,3 Hz, H-4) 5,62 (q, 1p, $J_{5,6a}$ 6,2 Hz, $J_{5,6b}$ 7,2
 Hz, H-5) 5,99 (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,2 Hz, H_a-6) 6,23 (dd, 1p,
 H_b-6) 8,44, 8,58, 8,63 et 8,64 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 275 (6,6)(M⁺-Me), 102 (5,3), 157 (5,1), 72 (4,2),
 59 (3,8), 277 (2,3)(M⁺-Me), 39 (2,1), 131 (1,9), 55 (1,9).

anal. : (290,75) calc. C 53,70 H 6,59 Cl 12,19

$C_{13}H_{19}ClO_5$ trouvé 53,64 6,75 12,16

Bromométhylidénation de (2)

Une solution de dibromométhylphénylmercure /28/ (2,7 g, 6 mmoles), de triphénylphosphine (1,83 g, 7 mmoles) et de (2)

(400 mg, 1,55 mmole) dans 5 ml de xylène est maintenue à 90° pendant 4 h sous agitation. Le mélange réactionnel est alors filtré à chaud et le résidu lavé avec 4 x 10 ml d'éther. Les extraits organiques réunis sont filtrés à nouveau, concentrés et soumis à une chromatographie sur colonne sèche (150 g de SiO₂) qui fournit deux fractions constituées des composés (16) (42,5 %) et (17) (57,5 %).

Rendement : 339 mg (65 %)

cis-3-C-bromométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-
α-D-xylo-hexofurannose (16)

Ce produit a été obtenu comme décrit ci-dessus.

F : 116-117° V_{RR}^{170} 2,49

$[\alpha]_D^{23}$ -75,1° (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,4 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 227 (679)

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 1655 (C=C) 1366 et 1378 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (90 MHz) τ 3,33 (d, 1p, J_{3',4} 1,8 Hz, H-3') 4,16 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1) 5,15 (d, 1p, H-2) 5,27 (dd, 1p, J_{4,5} 8,0 Hz, H-4) 5,45 (m, 1p, J_{5,6a} 6,0 Hz, J_{5,6b} 7,7 Hz, H-5) 5,97 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,3 Hz, H_a-6) 6,02 (dd, 1p, H_b-6) 8,42, 8,53, 8,63, et 8,69 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 319 (7,8)(M⁺-Me), 321 (7,5)(M⁺-Me), 73 (6,9),

55 (6,2), 102 (5,6), 72 (4,4), 59 (4,4), 255 (4,1), 201 (3,1)

anal. (335,20) calc. C 46,58 H 5,71 Br 23,84

C₁₃H₁₉BrO₅ trouvé 46,55 5,85 23,83

trans-3-C-bromométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xylo-hexofurannose (17)

Ce produit a été obtenu comme décrit ci-dessus.

F : 89-90° v_{RR}^{170} 1,94

$[\alpha]_D^{23}$ +91,1° (c 1,3 chloroforme)

ccm : Rf 0,52 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 230,5 (430)

ir : v_{max}^{KBr} 1648 (C=C) 1368 et 1382 cm^{-1} (CMe₂)

rmn : (90 MHz) τ 3,51 (t, 1p, J_{2,3} 1,3 Hz, J_{3',4} 1,7 Hz, H-3')
4,18 (d, 1p, J_{1,2} 3,9 Hz, H-1) 4,91 (dd, 1p, H-2) 5,41 (dd,
1p, J_{4,5} 6,4 Hz, H-4) 5,62 (q, 1p, J_{5,6a} 5,9 Hz, J_{5,6b} 7,0
Hz, H-5) 5,98 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,2 Hz, H_a-6) 6,21 (dd, 1p,
H_b-6) 8,43, 8,58, 8,63 et 8,64 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 102 (5,9), 255 (5), 319 (4,9) (M⁺-Me), 321 (4,7)
(M⁺-Me), 73 (4), 59 (3,3), 139 (3,1), 203 (2,8), 201 (2,8)

anal. : (335,20) calc. C 46,58 H 5,71 Br 23,84

C₁₃H₁₉BrO₅ trouvé 46,46 5,69 23,94

Iodométhylidénation de (2)

Une solution de diiodométhylphénylmercure /28/ (2,29 g, 6 mmoles), de triphénylphosphine (1,83 g, 7 mmoles) et de (2) (466 mg. 1,82 mmoles) dans 5 ml de xylène est maintenue pendant 4 h sous agitation à 80°, refroidie et filtrée. Le résidu est lavé avec 30 ml d'éther et les extraits organiques réunis, con-

centrés sont soumis à une chromatographie sur colonne sèche (200 g de SiO_2) qui fournit deux fractions constituées de (18) (36 %) et de (19) (64 %)

Rendement : 213 mg (31 %)

cis-3-désoxy-3-C-iodométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-
 α -D-xylo-hexofurannose (18)

Ce composé a été obtenu comme décrit ci-dessus.

F : 125-127° ν_{RR}^{175} 4,18

α/D^{22} -61,4° (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,43 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 228 (4433)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1637 (C=C) 1366 et 1380 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (90 MHz) τ 3,14 (m, largeur à mi-hauteur 2,6 Hz, non affecté

par l'irradiation de H-2 devenant un singulet fin (1,3 Hz)

par irradiation du massif H-4-H-5, 1p, $J_{3',4}$ 1,3 Hz, H-3')

4,13 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,9 Hz, H-1) 5,14 (d, 1p, H-2) 5,32-5,46

(m, 2p, H-4 et H-5) 5,80-6,11 (m, 2p, H_2 -6) 8,39, 8,49,

8,60 et 8,67 (4s, 4 x 3p, CMe_2)

sm : 101 (100), 367 (9,5) ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 73 (6,8), 102 (6,3), 139 (3,2)

255 (3,2), 122 (2,8), 72 (2,5), 249 (2,5), 309 (1,6)

anal. : (382,20) calc. C 40,85 H 5,01 I 33,20

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IO}_5$ trouvé 40,85 5,19 33,21

trans-3-désoxy-3-C-iodométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xylo-hexofurannose (19)

Ce composé a été obtenu comme décrit ci-dessus.

F : 111-112,7° ν_{RR}^{175} 2,84

α_D^{22} +93,4° (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,55 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 229,5 (8434)

ir : ν_{max}^{KBr} 1635 (C=C) 1366 et 1378 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (90 MHz) τ 3,38 (t, 1p, $J_{2,3'}$ 1,1 Hz, $J_{3',4}$ 1,5 Hz, H-3')
4,16 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,8 Hz, H-1) 5,06 (dd, 1p, H-2) 5,41 (dd,
1p, $J_{4,5}$ 6,6 Hz, H-4) 5,60 (m, 1p, $J_{5,6a}$ 5,9 Hz, $J_{5,6b}$ 7,1
Hz, H-5) 5,99 (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,3 Hz, H_a-6) 6,20 (dd, 1p,
H_b-6) 8,40, 8,56, 8,60 et 8,62 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

sm : 101 (100), 367 (11,2)(M⁺-Me), 255 (5,1), 102 (4,5), 122
(3,9), 139 (3,9), 249 (3,4), 73 (3,4), 197 (2,2), 195 (1,7)

anal. : (382,20) calc. C 40,85 H 5,01 I 33,20

C₁₃H₁₉I O₅ trouvé 40,80 5,27 33,44

3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-méthylidène- α -D-xylo-
hexofurannose (20)

A une solution de (13) (207 mg, 0,5 mmole) dans 10 ml de tétrahydrofuranne redistillé et maintenue sous azote, on ajoute environ 76 mg (2 mmoles) de LiAlH₄ et on chauffe à reflux avec agitation pendant une heure. La réaction est suivie par chroma-

tographie dans éther-hexane 1:1. Le mélange réactionnel est ensuite filtré et le filtrat neutralisé avec de l'acide acétique 10 %, séché sur MgSO_4 , filtré à nouveau, concentré et soumis à une ccp qui fournit 65 mg de (20).

Rendement : 50,3 %

sirop $V_{RR}^{170} 0,35$

$\alpha_D^{21} -35^\circ$ (c 0,8 chloroforme)

ccm : Rf 0,35 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 215 (268)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1728 (C=C) 1380 et 1370 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (90 MHz) τ 4,2 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1) 5,18 (ddd, 1p,

$J_{2,3d}$ 0,9 Hz, $J_{2,3t}$ 0,9 Hz, H-2) 4,53 (t, 1p, $J_{3t,4}$ 1,0 Hz,

H-3 t) 4,63 (t, $J_{3c,4}$ 1,0 Hz, H-3 c) 5,35 à 5,7 (m, 2p, H-4

et H-5) 5,85 à 6,25 (m, 2p, H $_2$ -6)

sm : 101 (100), 43 (40,45), 241 (20,45) ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 123 (17,73)

59 (10,45), 97 (10), 73 (9,55), 102 (7,3), 41 (7,3), 183

(6,8)

anal. : (256,30) calc. C 60,92 H 7,87

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ trouvé 60,98 8,03

3,6-anhydro-5-O-benzyl-3-dichlorométhyl-1,2-O-isopropylidène-

α -D-glucofuranose (21)

1,2 g (50 mmoles) de NaH est lavé avec 3 x 40 ml de pentane sec et suspendu sous N_2 dans 5 ml de diméthylformamide redistillé. On ajoute ensuite goutte à goutte à 0° pendant environ 45 min.

6,41 g (22,5 mmoles) de 3-désoxy-3-C-dichlorométhylidène-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofurannose (43) dissous dans 10 ml de DMF. On laisse ensuite sous agitation à température ambiante jusqu'à réaction complète (plus de dégagement gazeux). On ajoute 6,3 g (5,7 ml, 50 mmoles) de chlorure de benzyl dans quelques ml de DMF. A la fin de l'addition, le tout est laissé environ 3 h. On détruit l'excès de NaH avec du méthanol, filtre sur célite, rince avec CHCl_3 , ajoute 100 ml d'eau et extrait avec 4 x 50 ml de chloroforme, on rince les phases chloroformiques avec H_2O et sèche sur MgSO_4 . Après évaporation des solvants on recueille 9,3 g qui sont recristallisés dans hexane-AcOEt. On obtient 6 g de cristaux.

Rendement : 71 %

F : 112,5-113,4°

$[\alpha]_D^{23} +49^\circ$ (c 2,6 chloroforme)

ccm : 0,64 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 210 (5479)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1388 et 1379 cm^{-1} (CMe_2) 1105, 1090, 1005, 760, 740, 705.

rmn (90 MHz) τ 2,68 (s, 5p, benzyl) 3,85 (s, 1p, H-3') 4,02 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,3 Hz, H-1) 5,29 (d, 1p, $J_{\text{Ha,Hb}}$ 11,5 Hz, $\text{H}_a\text{-CH}_2$ benzyl) 5,4-5,59 (m, 2p, H-4 et H-5) 5,51 (d, 1p, H-2) 5,55 (d, 1p, $\text{H}_b\text{-CH}_2$ benzyl) 5,74 (dd, 1p, $J_{5,6a}$ 7,5 Hz, $J_{6a,6b}$ 7,5 Hz, $\text{H}_a\text{-6}$) 6,22 (dd, 1p, $J_{5,6b}$ 7,5 Hz, $\text{H}_b\text{-6}$) 8,45 et 8,60 (2s, 2 x 3p, CMe_2)

sm : 91 (100), 291 (48), 274 (22)(M^+), 276 (15)(M^+), 59 (11,4) 116 (10,8), 107 (8,6), 43 (7,9), 151 (7,1) ... 378 (2,9)(M^+)

anal. : (375,25) calc. C 54,41 H 5,37 Cl 18,90

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_5$ trouvé 54,29 5,43 18,97

Ethanolyse de (21)

On place dans un ballon à l'abri de l'humidité 11,1 g de (21) (29,6 mmoles), 220 ml d'éthanol absolu, 35 ml de Dowex 50 H⁺ lavée à l'éthanol absolu, 10 g de tamis moléculaire 3 Å. On chauffe à reflux 10 h sous agitation magnétique, filtre sur célite, lave avec quelques ml d'éthanol et concentre le filtrat. Le sirop obtenu est soumis à une chromatographie sur colonne sèche (700 g). On récupère ainsi 300 mg de produit de départ et recueille 9,4 g d'un mélange de (22) et (23) (5:1). Rendement : 87,5 %. Les deux anomères sont séparés par cristallisation fractionnée, (22) étant peu soluble dans le chloroforme. Chacun des deux anomères est recristallisé dans un mélange éther-hexane.

3,6-anhydro-5-O-benzyl-3-dichlorométhyl-1-O-éthyl-β-D-glucosurannose (22)

Préparé comme décrit ci-dessus.

F : 72-73°

$[\alpha]_D^{21} +16,1$ (c 1,2 éthanol)

ccm : 0,35 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 212 (2100), 261 (530)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3490 (OH), 1150, 1100, 1090, 1060, 1025, 735 cm⁻¹

rmn (90 MHz) τ 2,67 (s, 5p, benzyl) 3,78 (s, 1p, H-3') 4,9 (s, 1p, H-1) 5,2 à 6,15 (m, 7p, H-2, H-4, H-5, H₂-6, CH₂ éthyl) 7,65 (d, 1p, J_{2,OH} 4,5 Hz, OH) 8,8 (dd, 1p, CH₃ éthyl) sm : 91 (100), 261 (33,3), 151 (29,3), 316 (26,7), 318 (25,3) 280 (24), 109 (20) ... 362 (3,1)(M⁺), 364 (2,3)(M⁺), 366 (0,8)(M⁺).

anal. : (363,24) calc. C 52,91 H 5,55 Cl 19,52

C₁₆H₂₀O₅Cl₂ trouvé 52,97 5,69 19,38

3,6-anhydro-5-O-benzyl-3-dichlorométhyl-1-O-éthyl- α -D-gluc-
furanose (23)

Préparé comme décrit ci-dessus.

F : 50-52,5°

α_D^{21} +89,7 (c 1,3 éthanol)

ccm : Rf 0,35 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 212 (2840)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3380 (OH), 1140, 1090, 1080, 760, 700 cm⁻¹

rmn (90 MHz) τ 2,66 (s, 5p, benzyl) 3,88 (s, 1p, H-3') 4,72 (d, 1p, J_{1,2} 4,0 Hz, H-1) 5,22 à 6,4 (m, 7p, H-2, H-4, H-5, H₂-6, CH₂ éthyl) 7,08 (d, 1p, J_{2,OH} 6,0 Hz, OH) 8,72 (dd, 1p, CH₃ éthyl)

sm : 91 (100), 261 (27,8), 151 (16,2), 316 (14,1), 155 (11,8) 92 (11,2), 153 (10),... 362 (3,8)(M⁺), 364 (2,65)(M⁺), 366 (0,59)(M⁺)

anal. : (363,24) calc. C 52,91 H 5,55 Cl 19,52

C₁₆H₂₀O₅Cl₂ trouvé 53,10 5,60 19,51

3-désoxy-3-C-(2,2-diiodoéthyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-

D-allo- (ou gluco-) furannose (24)

On place dans une éprouvette 181 mg (1 mmole) d'acétate de cuivre, 650 mg (10 mmoles) de Zn et 1 ml d'acide acétique 100 %. On chauffe pendant une min. à $100 \pm 5^\circ$, décante, lave à l'éther et sèche.

On place 400 mg du couple Zn-Cu dans un ballon de 250 et ajoute 1 ml d'éther et une ou deux gouttes de diiodométhane. On ajoute ensuite lentement 770 mg (3 mmoles) de (11), 0,5 ml (6 mmoles) de diiodométhane et on chauffe à reflux $\frac{1}{2}$ h. Après ce temps on ajoute encore 0,5 ml de diiodométhane et laisse agiter à température ordinaire une nuit. Après filtration et évaporation de l'éther, le résidu est soumis à une ccp qui fournit 210 mg de (24). Rendement : 25 %.

F : $70,5-71^\circ$

$[\alpha]_D^{21} -85,1^\circ$ (c 1,07 chloroforme)

ccm : Rf 0,67 (solvant 1)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1385 et 1375 (CMe_2), 1215, 1167, 1065, 1030, 843 cm^{-1}

rmn (90 MHz) τ 4,12 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1) 5,0 (d, 1p, H-2)

massif de 5,67 à 7,25 (H-3, H-4, H-5, H_2 -6, éthyl) 8,52,

8,59, 8,67, 8,7 (4s, 4 x 3p, CMe_2)

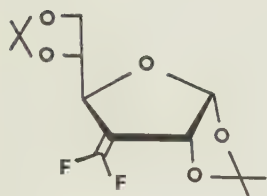
sm : 101 (100), 509 (6,16) ($\text{M}^+-\text{Me}'$), 102 (3,52), 339 (3,2), 524 (3)

(M^+), 281 (2,24), 137 (2,24), 73 (1,76), 111 (1,72), 83 (1,7)

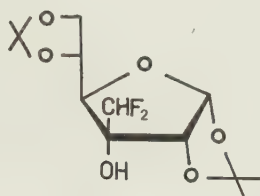
anal. : (524,14) calc. C 32,08 H 4,23 I 48,43

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{I}_2\text{O}_5$ trouvé 32,20 4,37 48,59

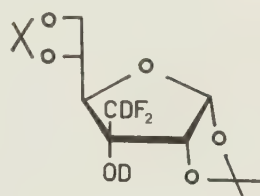
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE 2



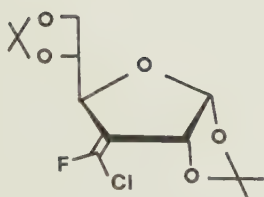
25



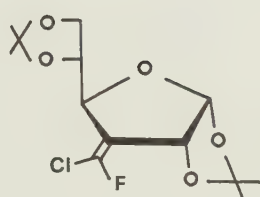
26



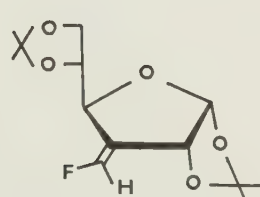
27



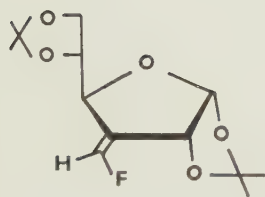
28



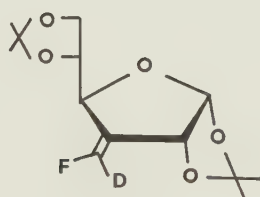
29



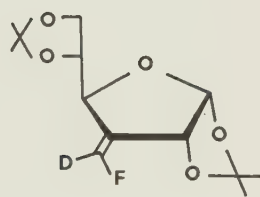
30



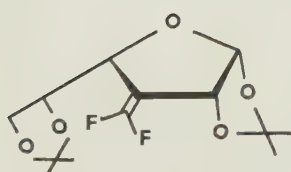
31



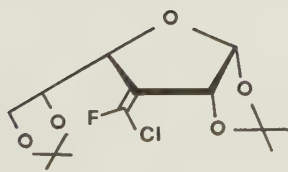
32



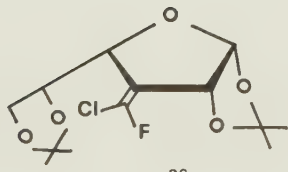
33



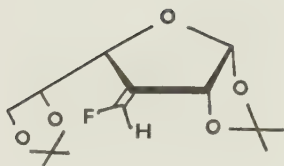
34



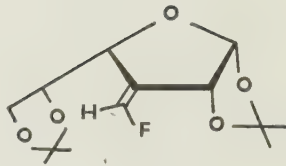
35



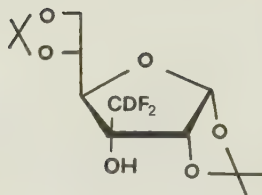
36



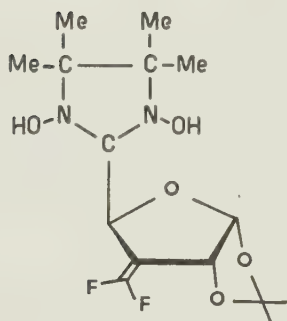
37



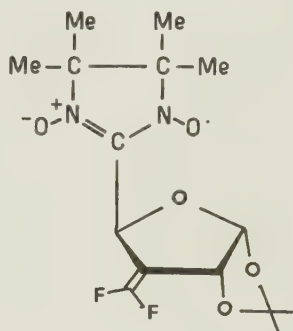
38



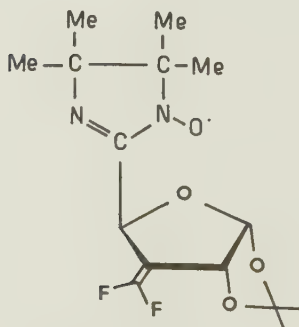
39



40



41



42

CHAPITRE 2

SUCRES FLUOROMETHYLIDENIQUES

INTRODUCTION

Aucun des sucres fluorés décrits à ce jour ne porte un atome de fluor sur un carbone hybridé sp^2 . Bien que les produits étudiés dans ce chapitre soient semblables au point de vue de leur structure à ceux étudiés dans le chapitre 1, nous verrons que nous ne pourrions pas appliquer d'une façon aussi généralisée la réaction de Wittig. S'il est aisé de générer un chloro-fluorocarbène avec la méthode de Seyferth déjà mentionnée, il existe par contre peu de méthodes douces permettant de libérer un difluorocarbène et donc applicable à la chimie des sucres, une seule s'avérera utilisable.

Les composés chlorofluorométhylidéniques ont été obtenus par réaction de Wittig, tandis que les sucres fluorométhylidéniques ou deutérofluorométhylidéniques ont été synthétisés par déchloration à l'hydruure ou au deutériure de lithium-aluminium de leurs analogues fluoro-chloro. Ces quelques marquages nous permettrons de mieux comprendre les dégradations en spectrométrie de masse.

L'étude conformationnelle nous renseignera sur la stéréodépendance des constantes de couplage fluor-fluor ou fluor-

proton. Les sucres de cette série sont de bons modèles pour l'étude des couplages à longue distance.

Le dérivé difluorométhylidénique servira aussi à la synthèse de deux radicaux libres.

2.1. Problèmes synthétiques .

2.1.1. Dérivés difluorés

Peu de méthodes existent permettant d'introduire un groupement difluorométhylidénique dans une molécule. La première préparation /47/ de β,β -difluorostyrène consiste en une réaction en sept stades à partir de difluoroacétate de sodium, le dernier stade impliquant une pyrolyse à 600° , le rendement total étant de 5 %. Depuis la première synthèse /48/ d'oléfines 1,1-difluorométhylidéniques par réaction de Wittig à partir de triphénylphosphine et de chlorodifluoroacétate de sodium, un grand intérêt a été marqué pour ce type de réactions. Une seule d'entre elles s'est avérée d'un intérêt pratique pour nous. Les techniques utilisées ont été les suivantes :

a) Décomposition de $\text{CF}_2\text{ClCOONa}$ en présence de triphénylphosphine et du céto-sucre (1):

- dans le diméthoxyéthane ou le diglyme à 90° pendant 50 à 100 h. /48/
Aucune réaction.

- dans le diglyme à $150-160^{\circ}$ pendant 2 à 3 h. /49/
Cette technique spécifique des aldéhydes conduit dans notre cas à un mélange de (25) et (34) dans la proportion 83:17 avec inversion de configuration en C-4. Le rendement est très faible (12,6 %) et les produits finals difficiles à séparer des sels et des sous produits de la réaction.

b) Décomposition de $\text{CF}_2\text{ClCOONa}$ en présence de tributylphosphine et de (1) dans divers solvants:/50/

- dans le diglyme
- dans la N-méthyl-pyrrolidone
- dans le diméthylformamide
- dans le diméthylsulfoxyde

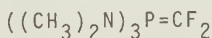
Aucun de ces essais ne donne de résultat intéressant.

c) Décomposition de $\text{CF}_2\text{ClCOOLi}$ en présence de triphénylphosphine dans divers solvants polaires.

Selon Slagel /51/ le sel de lithium de l'acide difluorochloro-acétique se décompose plus rapidement que le sel de sodium. Nous avons fait plusieurs essais à des températures variant de 80 à 150° dans différents solvants. La réaction n'est pas plus propre qu'avec le sel de sodium et les rendements ne dépassent jamais 10 %.

d) Préparation du difluorométhylènetris(diméthylamino)phosphorane (III).

Mark /52/ décrit la préparation de III à partir de la tris-diméthylaminophosphine et la 2,2,2-trifluoroacétophénone avec un rendement de 60 %.



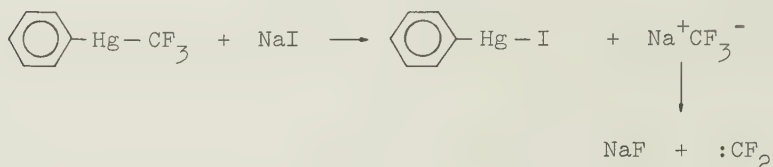
III

En présence de notre céto-sucrose (1) cet ylides n'a jamais réagi. L'addition d'acide m-chloroperbenzoïque n'a pas permis par oxydation de l'azote de déstabiliser l'ylide et de rendre cette molécule plus réactive.

e) Utilisation d'un organomercurel

Comme décrit dans le chapitre 1, les réactifs de Seyferth /53/ /54/ peuvent être utilisés à la formation de difluorocarbènes en présence d'iodure de sodium à 80°. Le trifluorométhyl-

phénylmercure /55/ ne se décompose pas en l'absence de NaI.



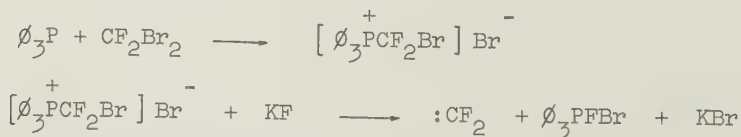
En chauffant dans le benzène, le diméthoxyéthane ou le diglyme en présence de NaI, de triphénylphosphine et du céto-sucrose (1), nous n'avons jamais observé la formation de difluorométhylène. Le NaI empêche la réaction de Wittig et l'on retrouve le produit de départ non consommé en fin de réaction.

f) Substitution

Les substitutions par le fluor d'atomes de chlore, de brome ou d'iode liés à des carbones hybridés sp^3 sont connues /56/. Elles se font avec des fluorures dans des solvants polaires, on peut citer : AgF, KF, NaF, KSO_2F , NH_4F , SbF_3 , SbF_5 , HgF_2 , HgF , ThF . Bien que nos halogènes soient fixés sur un carbone hybridé sp^2 nous avons cependant utilisé cette méthode utilisant le KF dans l'acétonitrile ou le diméthoxyéthane à 150° . Après 24 h aucune substitution n'a eu lieu.

g) Formation d'un carbène à partir d'un sel de phosphonium

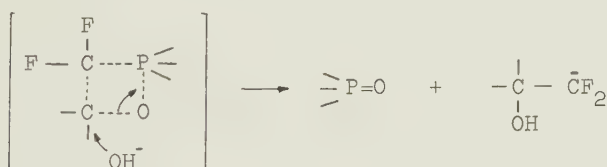
Burton et Naeae ont décrit /57/ la préparation de difluorocarbènes dans des conditions douces à partir d'un sel de phosphonium selon :



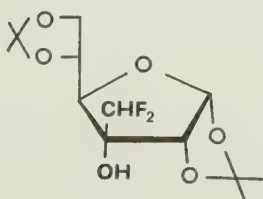
En travaillant avec un excès de triphénylphosphine nucléophile captant le carbène électrophile, nous sommes parvenus à former

le difluorométhylènetriphénylphosphorane qui en présence des céto-sucres (1) et (2) nous a fourni les dérivés difluorométhylidéniques (25) et (34) avec respectivement des rendements de 65 et 28 %. La réaction doit être conduite dans des conditions parfaitement anhydres et le sucre difluorométhylidénique distillé immédiatement à la fin de la réaction. C'est à notre connaissance la première réaction de Wittig permettant d'introduire dans une molécule un groupement difluorométhylène dans des conditions très douces avec des réactifs d'accès synthétique facile.

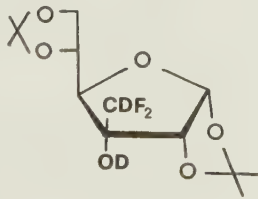
Lorsque le milieu réactionnel est mis au contact de l'humidité atmosphérique on obtient dans le cas de (1) un mélange de (25) (rendement 12,5 %) et d'un sucre ramifié saturé (26) (rendement 35 %). L'addition d'eau a lieu pendant la réaction de difluorométhylidénation, car (25) mis en présence d'eau et de KF dans le diméthoxyéthane ne fournit aucun produit d'addition. On peut envisager le mécanisme suivant :



L'addition d'oxyde de deutérium au milieu réactionnel fournit l'analogue deutérié de (26), (27).



(26)



(27)

Burton et Naae ont également décrit /58/ la préparation d'oléfines difluorométhylidéniques à partir d'aldéhydes et de cétones activées ou non, de dibromodifluorométhane et de trisdiméthylaminophosphine avec de bons rendements. Cette réaction mettant en jeu le difluorométhylène-tris-(diméthylamino)phosphorane qui n'a donné aucune réaction dans notre cas, et utilisant la trisdiméthylaminophosphine peu commode à synthétiser, nous ne l'avons pas essayée.

2.1.2. Dérivés monofluorés

La méthode la plus simple de synthèse de sucres monofluorométhylidéniques semblait pouvoir être l'utilisation du fluorométhylènetriphénylphosphorane libéré à partir de son sel. Malgré plusieurs tentatives et probablement pour des raisons techniques nous n'avons pas pu synthétiser l'iodure de fluorométhylènetriphénylphosphonium /59/. Cette synthèse exige l'utilisation d'un gaz, le fluorure de perchlore, difficile à manipuler car présentant des risques d'explosion /60/.

Nous nous sommes alors tournés vers une méthode de déshalogénéation sélective des sucres fluorochlorométhylidéniques.



C'est une technique couramment utilisée avec les halogènes fixés à des carbones sp^3 mais rarement citée dans la littérature pour les carbones hybridés sp^2 et mentionnée qu'avec de mauvais rendements /61/.

Pour la synthèse des analogues chloro-fluorométhylidéniques nous avons tout d'abord traité un mélange de triphénylphosphine et de tert-butylate de potassium dans le toluène à -15° par CH_2Cl_2 et ajouté goutte à goutte le céto-sucres (1). Après distil-

lation (150° , 10^{-2} Torr) et chromatographie on recueille un mélange des paires d'isomères (28) + (29) et (35) + (36) dans une proportion de 40:60 avec un rendement de 37,5 %.

Nous nous sommes ensuite tournés vers la méthode de Seyferth qui utilise le dichlorofluorométhylphénylmercure. Celui-ci chauffé dans le xylène à 80° en présence de triphénylphosphine fournit le chlorofluorométhylènetriphénylphosphorane. L'ylide ainsi préparé réagit avec (1) et fournit sans inversion de configuration en C-4 après chromatographie (28) et (29) avec un rendement de 73,5 % tandis que (2) conduit dans les mêmes conditions à (35) et (36) avec un rendement de 60 %.

La paire d'isomères géométriques de configuration ribo (28) et (29) n'est résolue ni par ccm ni par cll et n'a pu être séparée que par cgl préparative. Les analogues de configuration xylo n'ont pu être séparés par aucune des trois méthodes précitées, bien qu'étant résolus par cgl, les deux isomères (35) et (36) se décomposent dans la colonne, les temps de rétention étant trop longs.

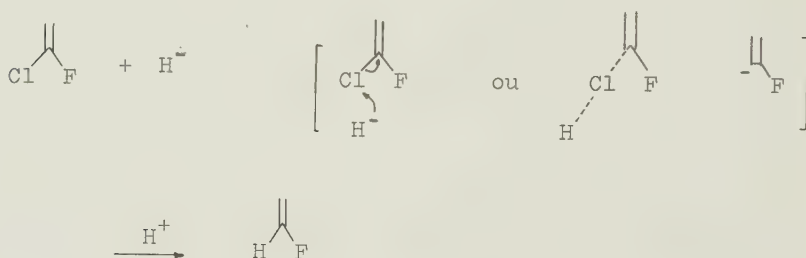
En traitant les mélanges d'isomères (28) + (29) et (35) + (36) par deux équivalents d'hydrure de lithium-aluminium dans le tétrahydrofurane à reflux pendant 3 h, on obtient les sucres fluorométhylidéniques (30) + (31) et (37) + (38) avec des rendements respectivement de 57 et 37 %.

En utilisant le deutériure de lithium-aluminium nous avons obtenu avec sensiblement les mêmes rendements les analogues deutériés (32) et (33) de (30) et (31). Cette réaction a pu être mise à profit pour la préparation de 3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-méthylidène- α -D-xylo-hexofurannose (20) par traitement à l'hydrure de lithium-aluminium du sucre dibromé (13).

2.2. Mécanisme de formation des composés méthylidéniques monofluorés

On peut envisager plusieurs mécanismes de substitution du chlore par un atome d'hydrogène ou de deutérium sur le carbone C-3'. Nous allons les passer en revue et essayer de voir à la lumière des éléments mécanistiques disponibles lequel nous pouvons retenir.

Le fait qu'en utilisant le deutériure à la place de l'hydrure de Li-Al on a uniquement remplacement du chlore par le deutérium exclut un mécanisme du type représenté ci-dessous impliquant l'arrachement par un hydrure du chlore positif et la reprotonation dans le milieu.



Il reste quatre mécanismes possibles :

mécanisme bimoléculaire
co-ordination - hétérolyse
addition - élimination
cation vinylique

Mécanisme bimoléculaire /62/

La substitution directe d'un nucléophile par un autre par une réaction bimoléculaire analogue à une $\text{S}_{\text{N}}2$ est quant au principe le mécanisme le plus simple qui puisse être envisagé pour des réactions sur des centres insaturés.



On constate que par ce mécanisme la substitution sur un isomère pur conduit à un mélange d'isomères cis et trans.

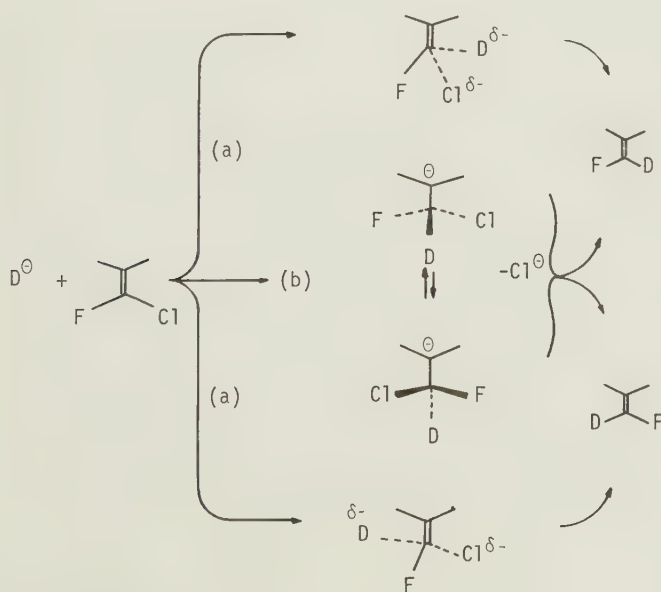
Coordination - hétérolyse

C'est un mécanisme impliquant une coordination suivie d'hétérolyse selon Ingold /63/.



Chaque fois qu'un alcène substitué par un halogène réagit avec un nucléophile, il existe une possibilité de rotation autour du carbanion, et en partant d'un isomère pur on obtiendra ainsi un mélange d'isomères cis-trans. Les deux mécanismes précédents sont illustrés dans le tableau 9.

Tableau 9

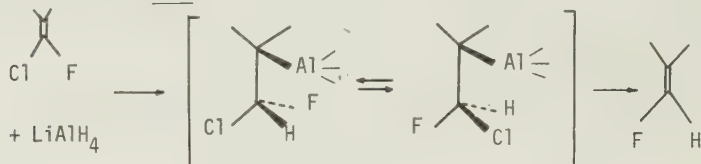


(a) bimoléculaire

(b) coordination-hétérolyse

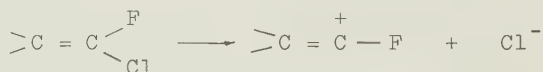
Addition-élimination

Ce mécanisme est une addition cis de l'alumino-hydrure de Li avec fixation de l'atome d'aluminium en C-3 suivie d'une élimination cis.



Cation vinylique

La formation d'un cation vinylique dans un solvant polaire est à exclure du fait de l'effet électronégatif du fluor qui le déstabiliserait.



Ce mécanisme semblable à une SN_1 est donc à rejeter.

Discussion

Pour élucider un peu ce mécanisme nous avons fait réagir le trans-fluorochloro-sucre (28) avec $LiAlH_4$. Après réaction nous n'avons isolé qu'un seul des isomères, le trans-fluoro-sucre (31). (Détermination faite par ccm et cgl). Comme nous le verrons sous 2.3, la configuration en C-3' de (28) a été établie sur la base des constantes de couplage $J_{6a,F}$ et $J_{6b,F}$ par comparaison avec (30) et (31). Nous pouvons donc affirmer avoir affaire à une réaction avec inversion de configuration. Cette constatation exclut les mécanismes bimoléculaire et de coordination-hétérolyse et nous conduit à penser que la substitution provoquée par l'alumino-hydrure de Li aurait bien lieu avec inversion de configuration par addition cis suivie d'une élimination cis comme présenté ci-dessus.

2.3. Etude de la configuration et de la conformation des sucres fluorométhylidéniques synthétisés

Configuration en C-3' et C-4

Comme dans le cas des composés déjà étudiés, de l'origine chimique et de l'absence ou de la présence d'un couplage $^4J_{2,4}$ nous pouvons déduire la configuration en C-4 ribo ou xylo. La valeur de $J_{4,5}$ est toujours plus élevée pour les dérivés trans dans la série ribo alors que c'est l'inverse qui prévaut dans la série xylo comme nous l'avions déjà vu sous 2.3. En rmn du fluor on constate que F_{trans} est couplé à travers l'espace /64/ avec les protons H-5 et/ou H₂-6. Dans la série xylo ce couplage affecte surtout un des protons H-6 plus proche de l'atome de fluor que H-5, c'est l'inverse qui est observé dans la série ribo. On note aussi qu'il existe un couplage $J_{Ft,1}$ alors que $J_{Fc,1}$ est nul. Ce couplage est environ trois à cinq fois plus élevé dans la série ribo que dans la série xylo. Cette constatation ne suffit pas à prouver la configuration en C-4 qui est déterminée sans ambiguïté par $J_{2,4}$.

L'isomérisie cis-trans en C-3' est déduite du déblindage des protons H-2 et H-4 du fait de l'anisotropie magnétique du fluor quand celui-ci se trouve en relation cisoïde. Ce déblindage par rapport au composé (11) portant deux hydrogènes en C-3' varie de 0,33 (composé (25)) à 0,47 ppm (composé (31)) pour H-2 et de 0,19 (composé (25)) à 0,45 ppm (composé (30)) pour H-4. Ces différences sont illustrées par la figure 4. Ce déblindage a lieu essentiellement à travers l'espace, à l'appui de cette hypothèse vient le fait qu'il a lieu surtout avec le proton en cis. On note également que quand le deuxième substituant est un atome électronégatif, le chlore ou le fluor, l'effet déblindant du fluor est fortement atténué. Fig. 4

Le problème de l'attribution de configuration en C-3' des dérivés chlorofluorométhylidéniques (35) et (36) que nous

Fig. 4. Déplacements chimiques de H-2 et H-4 des composés (11), (25) et (28) à (31).

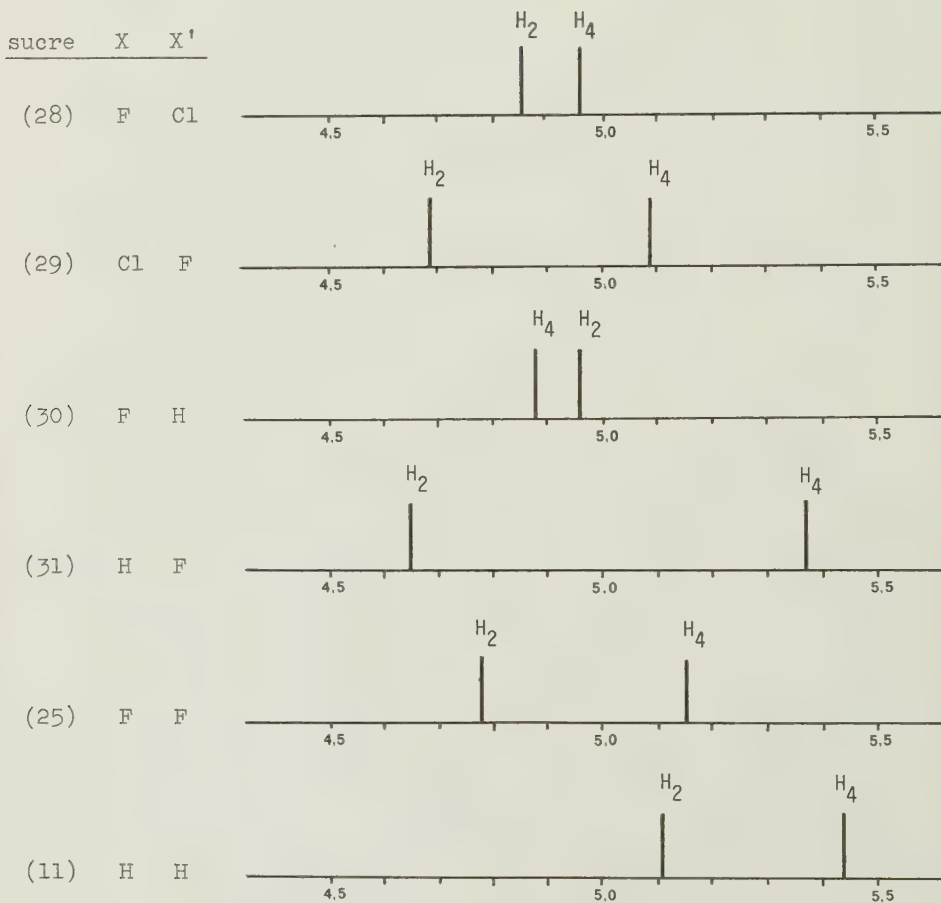
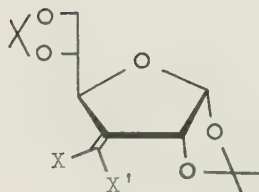


Tableau 10. Constantes de couplage ^{19}F - ^{19}F et ^1H - ^{19}F (en Hz) relevées dans les spectres de rmn des composés (25) et (28) à (38).

sucre	$J_{\text{F}_\text{C},1}$	$J_{\text{F}_\text{t},1}$	$J_{\text{F}_\text{C},2}$	$J_{\text{F}_\text{t},2}$	$J_{\text{F}_\text{C},3}$	$J_{\text{F}_\text{t},4}$	$J_{\text{F}_\text{C},4}$	$J_{\text{F}_\text{t},4}$	$J_{\text{F}_\text{C},5}$	$J_{\text{F}_\text{t},5}$	$J_{\text{F}_\text{C},6\text{a}}$	$J_{\text{F}_\text{t},6\text{a}}$	$J_{\text{F}_\text{C},6\text{b}}$	$J_{\text{F}_\text{t},6\text{b}}$
(28)	-	-	-	2,0	-	-	-	3,5	-	2,0	-	1,0	-	1,0
(30)	-	-	-	1,0	82	-	-	1,0	-	1,9	-	0,9	-	0,9
(32)	-	-	-	1,0	12,4	-	-	1,0	-	1,9	-	0,9	-	0,9
(25)	38,0	0	1,4	1,2	2,6	-	3,0	3,0	0	1,0	0	0	0	0
(29)	-	0	-	3,0	-	-	3,8	-	0	-	0	-	0	-
(31)	-	0	-	1,3	-	82,5	5,5	-	0	-	0	-	0	-
(33)	-	0	-	1,0	-	12,4	~5,2	-	0	-	0	-	0	-
(35)	-	-	~0,4	-	1,0	-	-	2,9	-	?	-	?	-	2
(37)	-	-	~0,3	-	1,7	82,9	-	2,3	-	~0,5	-	0,7	-	1,6
(34)	35,5	-	~0,5	1,0	1,0	-	1,0	2,8	~0	0,5	~0	0,2	~0	1,7
(36)	-	0	-	1,7	-	-	~0,5	-	~0	-	0	-	0	-
(38)	-	0	-	1,0	-	82	1,7	-	0,5	-	0	-	0	-

Tableau 11. Déplacements chimiques (τ pour ^1H , δ_{CF_6} pour ^{19}F) relevés dans les spectres de rmn des composés (25) et (28) à (38).

sucres	H-1	H-2	H-3'	H-4	H-5	H _a -6	H _b -6	F _c	F _t
(28)	4,06	4,85	-	4,94	5,72	5,97	6,19	-	92,8
(30)	4,10	~4,94	3,17	4,88	5,64	6,00	6,24	-	40,0
(32)	4,11	4,9	-	~4,9	5,62	6,00	6,23	-	39,6
(25)	4,13	4,78	-	5,14	5,86	6,00	6,21	80,5	84,2
(29)	4,05	4,68	-	5,09	5,70	5,97	6,19	90,2	-
(31)	4,18	4,64	2,99	5,37	— 5,86 à 6,15 —	35,6		-	-
(33)	4,20	4,66	-	5,40	— 5,88 à 6,17 —	35,0		-	-
(35)	4,16	4,99	-	5,22	~5,58	6,00	6,27	-	92,0
(37)	4,09	5,07	3,18	5,13	5,58	6,00	6,22	-	42,9
(34)	4,17	4,78	-	5,23	5,53	5,95	6,28	78,6	81,2
(36)	4,19	4,80	-	5,38	~5,58	~6,00	~6,15	89,8	-
(38)		4,72	3,26	5,33	5,58	5,96	6,22	39,0	-

Tableau 12. Constantes de couplage $^1\text{H}-^1\text{H}$ (en Hz) relevées dans les spectres de rnm des composés (25) et (28) à (38).

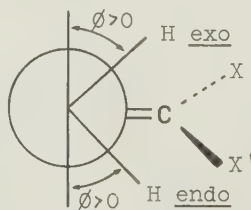
composé	$J_{1,2}$	$J_{2,3^*}$	$J_{2,4}$	$J_{3^*,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
(28)	4,1	-	1,1	-	4,2	6,8	6,0	8,8
(30)	4,3	1,4	1,4	2,1	3,2	6,6	6,6	8,4
(32)	4,3	-	1,4	-	3,2	6,5	6,5	8,4
(25)	4,4	-	1,2	-	4,5	~6,2	5,5	8,0
(29)	4,1	-	1,5	-	4,1	6,6	6,6	8,5
(31)	4,0	1,3	1,3	2,0	7,6	?	?	?
(33)	4,0	-	1,0	-	~6,7	?	?	?
(35)	4,0	-	0	-	7,8	6,2	7,1	8,3
(37)	3,7	~0,3	0	1,8	8,3	6,0	7,2	8,3
(34)	4,0	-	0	-	7,9	6,2	7,0	8,4
(36)	4,0	-	0	-	7,6	? 5,9	? 6,0	? 8,5
(38)	3,7	1,0	0	1,2	6,5	6,5	7,1	8,1

n'avons pas pu séparer et dont la proportion est la même est plus difficile. Nous nous sommes alors basés sur la stéréodépendance de certains paramètres et notamment les couplages à longue distance, la valeur de $J_{4,5}$ plus élevée quand le fluor est en trans dans la série xylo. On notera qu'aussi bien dans la série xylo que dans la série ribo, les couplages entre F_{trans} et $H-6_a$, $H-6_b$, $H-5$ sont nuls quand $C-3'$ porte deux atomes de fluor et que $J_{4,Fc}$ diminue fortement en série ribo quand le deuxième substituant est le chlore au lieu de l'hydrogène ou du deutérium.

En rmn du fluor δ_{Fcis} est toujours plus grand que δ_{Ftrans} . C'est sur ces bases que nous pouvons attribuer une configuration aux composés (35) et (36) et déduire les déplacements chimiques des protons avec une relative bonne précision. Voir fig. 5 à 9. Les données de rmn relatives aux composés fluorés sont rassemblées dans les tableaux 10, 11 et 12.

Analyse conformationnelle

Pour déterminer la conformation des sucres fluorés nous pouvons appliquer la méthode utilisée pour les composés monohalogénés (voir 1.2.). En connaissant les constantes de couplage allylique $J_{2,3'}$ et $J_{3',4}$ on peut en se reportant au diagramme de Newsoroff et Sternell /33/ connaître les angles ϕ .



En comparant ces angles avec ceux mesurés sur des modèles de Dreiding (tableau 4, p.26) on peut déterminer à quelle zone du cycle conformationnel ils appartiennent. Les conformations se trouvent dans la zone 1T_0 - 1E pour les composés monofluorés ribo (30) et (31) tandis que des deux fluoro-sucres xylo, (37)

Fig. 5. Spectre rmn ^1H de (25) dans CDCl_3 (100 MHz)

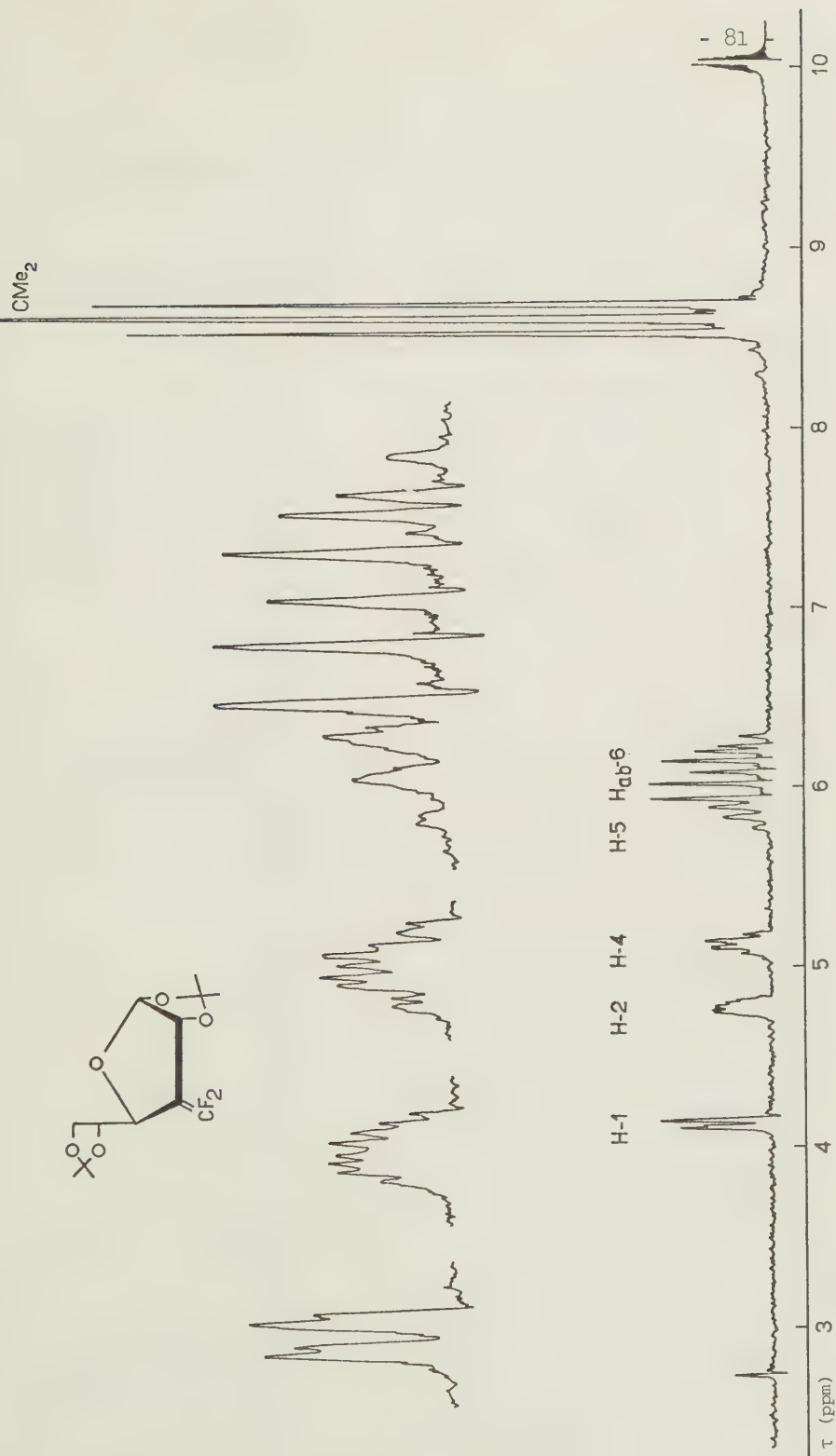


Fig. 6. Spectre rmn ^{19}F de (25) dans CDCl_3 (94 MHz)

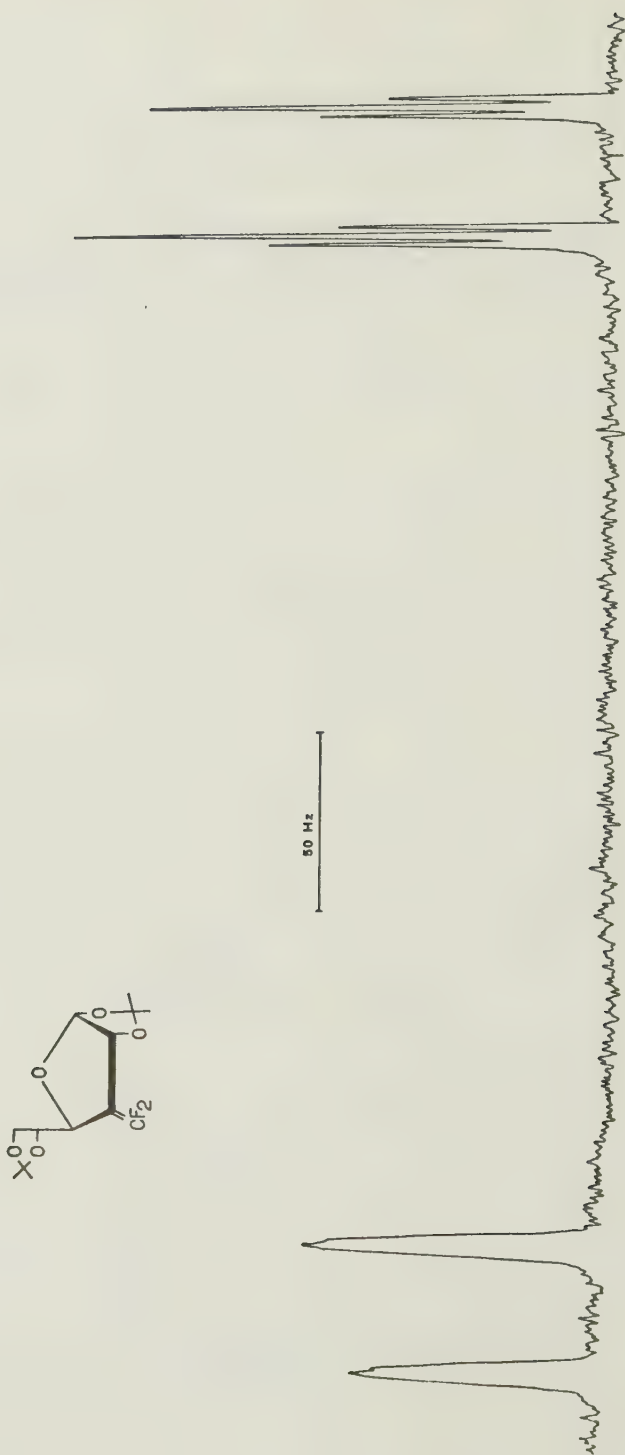


Fig. 7. Spectres ${}^1\text{H}$ de (30) et (31) dans CDCl_3 (100 MHz)

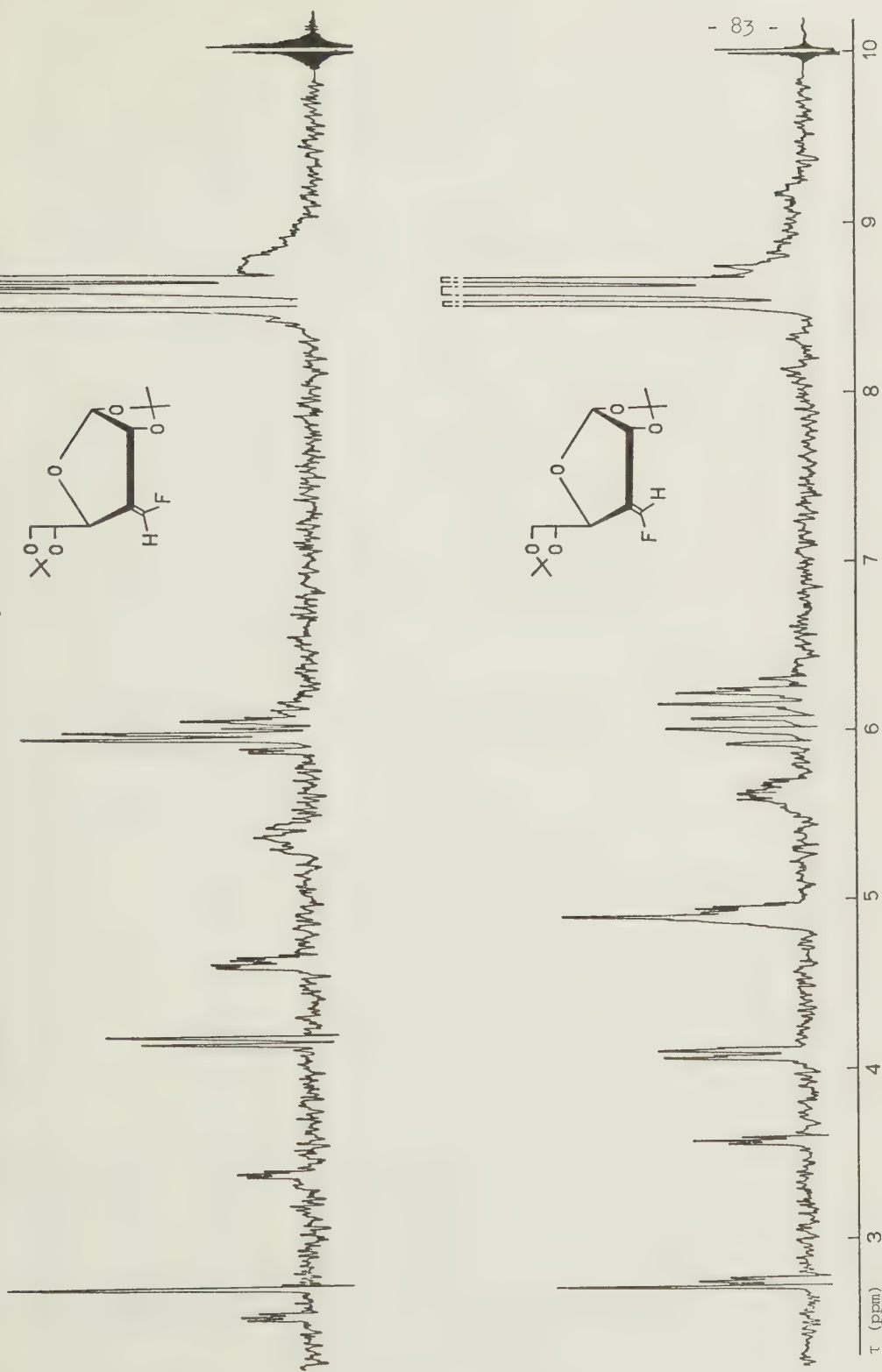


Fig. 8. Spectre ${}^1\text{H}$ de (30) dans CDCl_3 avec hétérodecouplage ${}^1\text{H}[{}^{19}\text{F}]$ (250 Hz)

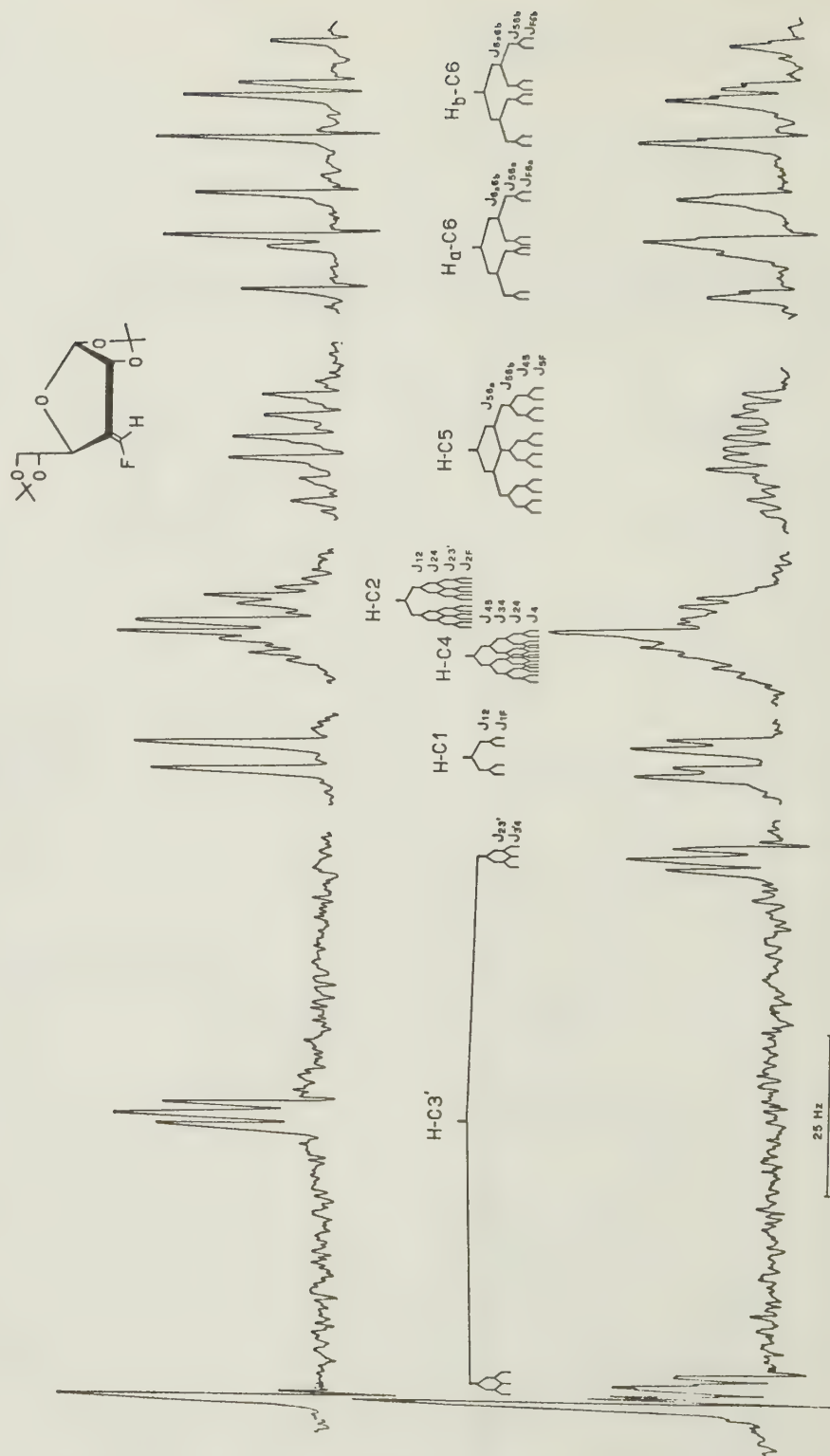


Fig. 9. Spectres rmn ^{19}F de (30) et (31) dans CDCl_3 (94 MHz)

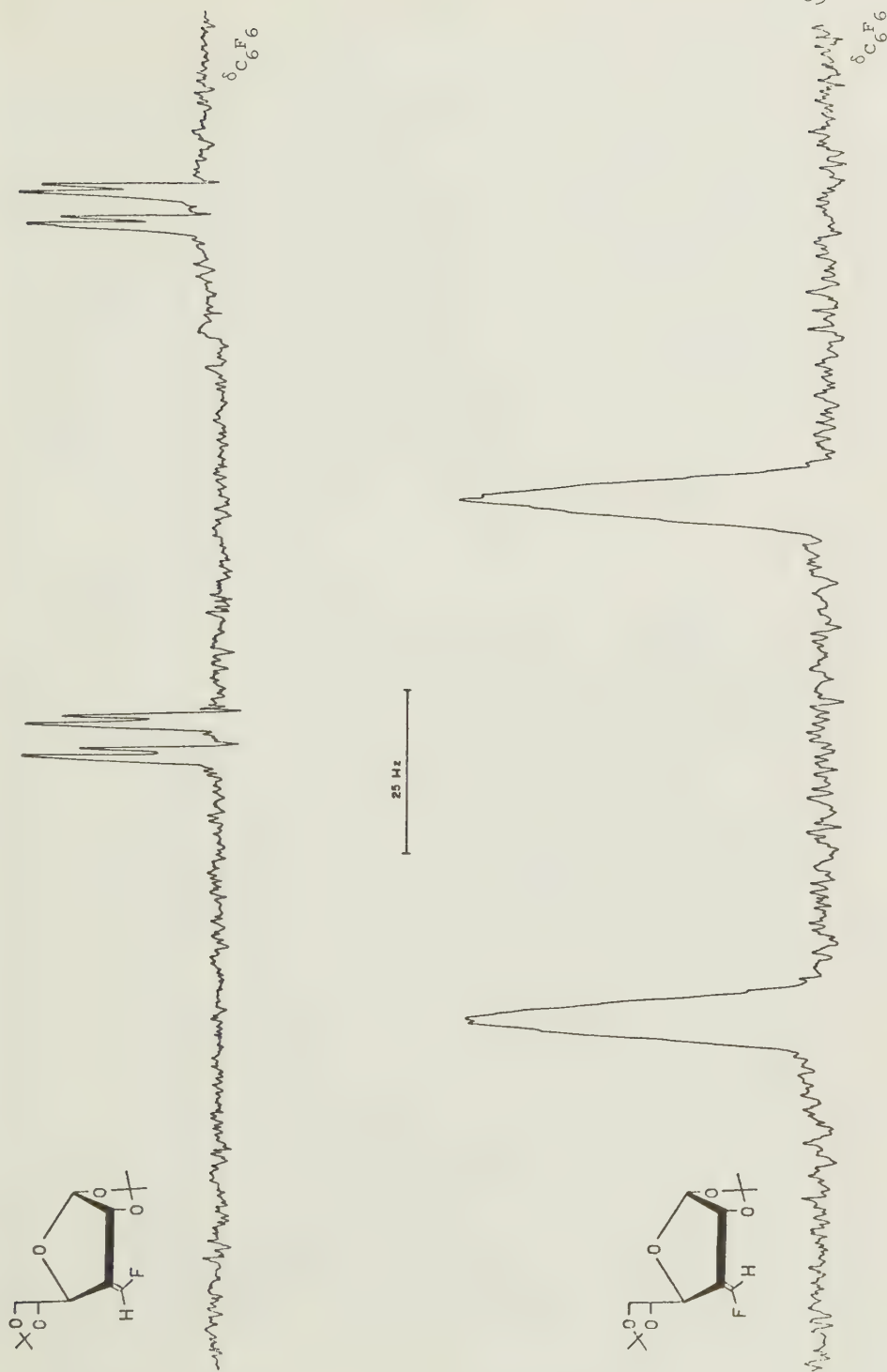


Tableau 13. Conformations de quelques sucres monofluorés.

composé	X	X'	configu- ration	J _{2,3'}	φ _{2,3'}	J _{3',4}	φ _{3',4}	conformation
(30)	F	H	ribo	1,2	45°	1,6	42°	¹ T _O - ¹ E
(31)	H	F	ribo	1,2	45°	2,1	40°	¹ T _O - ¹ E
(37)	F	H	xylo	0,5 !	60°	1,8	42°	¹ T ₂
(38)	H	F	xylo	1,1	48°	1,7	38°	¹ E - ¹ T ₂

adopte une conformation 1T_2 et (38) ${}^1E-{}^1T_2$. (Tableau 13). Elles correspondent à celles trouvées pour les composés chlorés, bromés et iodés. Le problème est plus délicat pour les composés ne portant aucun atome d'hydrogène en C-3' dans lesquels il n'y a pas de constantes de couplage allylique H-H nous renseignant sur l'arrangement stérique des carbones C-(2)-C-(3)-C-(4). Il est cependant logique de penser que les conformations de ces fluoro-sucres ne sont pas très différentes de celles de leurs analogues chlorés et bromés. Ceci est d'ailleurs confirmé par la constance des couplages à longue distance et aussi des valeurs des déplacements chimiques.

2.4. Spectrométrie de masse

La dégradation sous impact électronique des composés fluorés est sensiblement la même que celle des composés chlorés, bromés et iodés. Alors que nous n'avions rien pu dire quant au départ des halogènes dans ces derniers, en étudiant deux molécules fluorées dont une a été marquée en C-3' par un atome de deutérium, les fluoro-sucres (30) et (32), nous avons pu préciser le schéma de dégradation. Comme nous l'avions supposé, l'halogène reste longtemps fixé sur la molécule et part sous forme de HF, l'hydrogène provenant vraisemblablement de C-2 ou C-4. Il est certain qu'à ce stade-là, le deutérium reste sur le sucre puisqu'on a un pic de masse 141 pour (32) et 140 pour (30), la structure de cet ion n'est pas définie. Fig. 10.

L'ion de masse 109 ou 110 déjà rencontré contient encore l'atome 1H ou 2H en 3' qui n'est perdu qu'au cours des dégradations suivantes conduisant à des ions de masse 73, 83 et 85 pour les deux sucres. Il n'est pas possible de préciser ici le mécanisme de fragmentation. Le schéma de dégradation de (32) est représenté dans le tableau 14.

En ce qui concerne le composé (26) dont nous avons obtenu les analogues marqués (27) et (39) avec une pureté isotopique de

Tableau 14. Principales voies de dégradation en sm de (32).

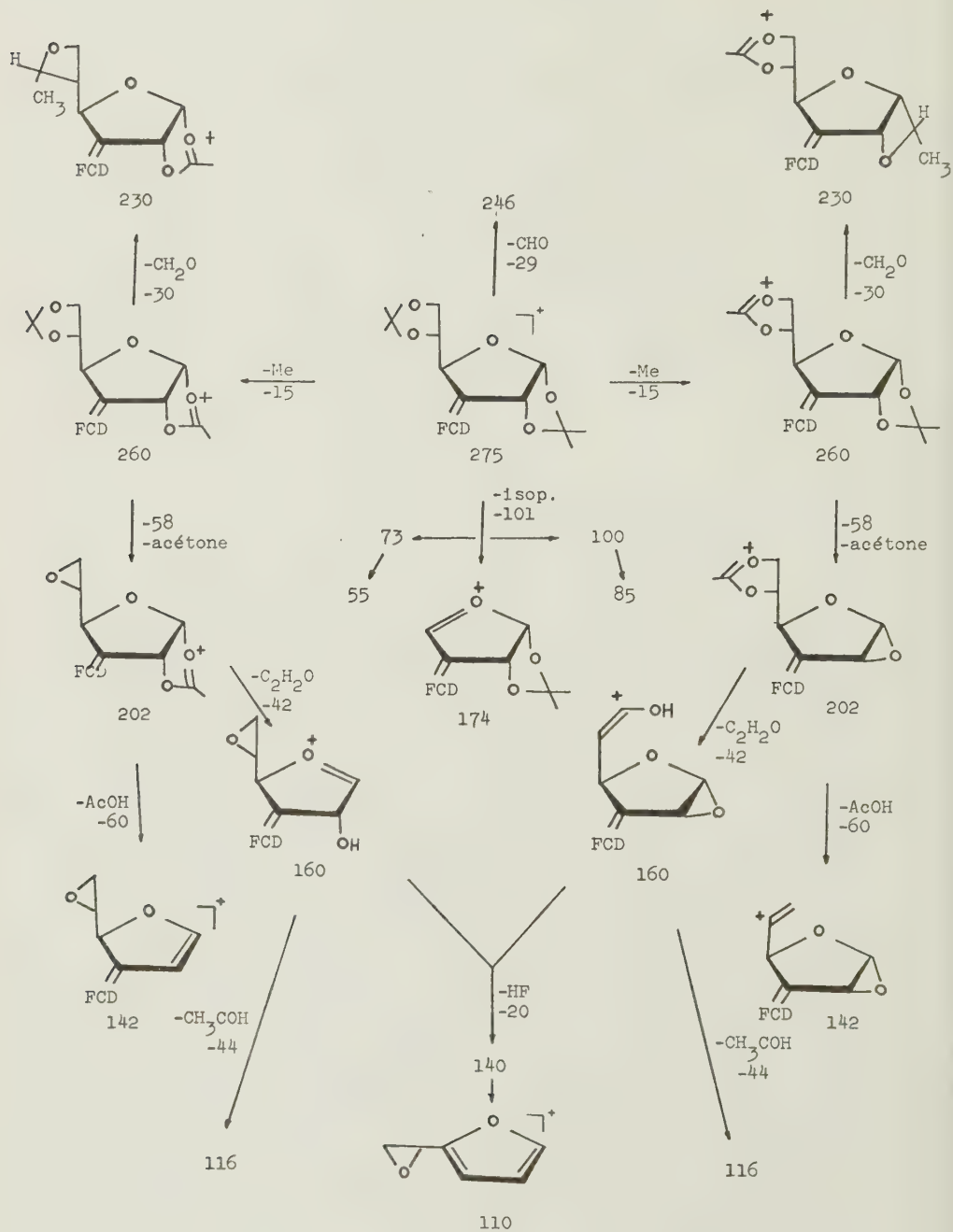
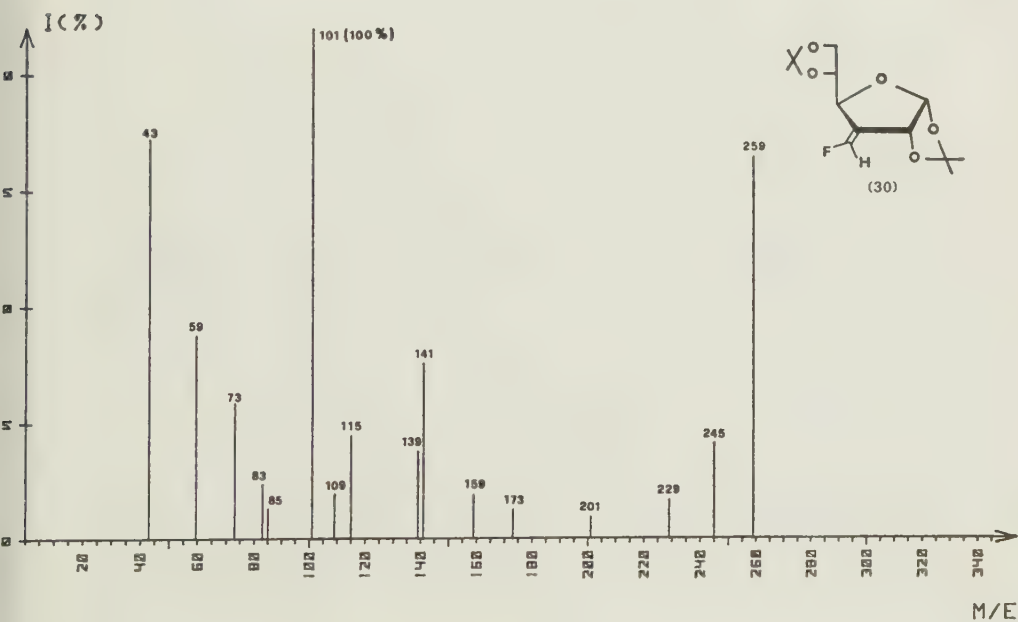
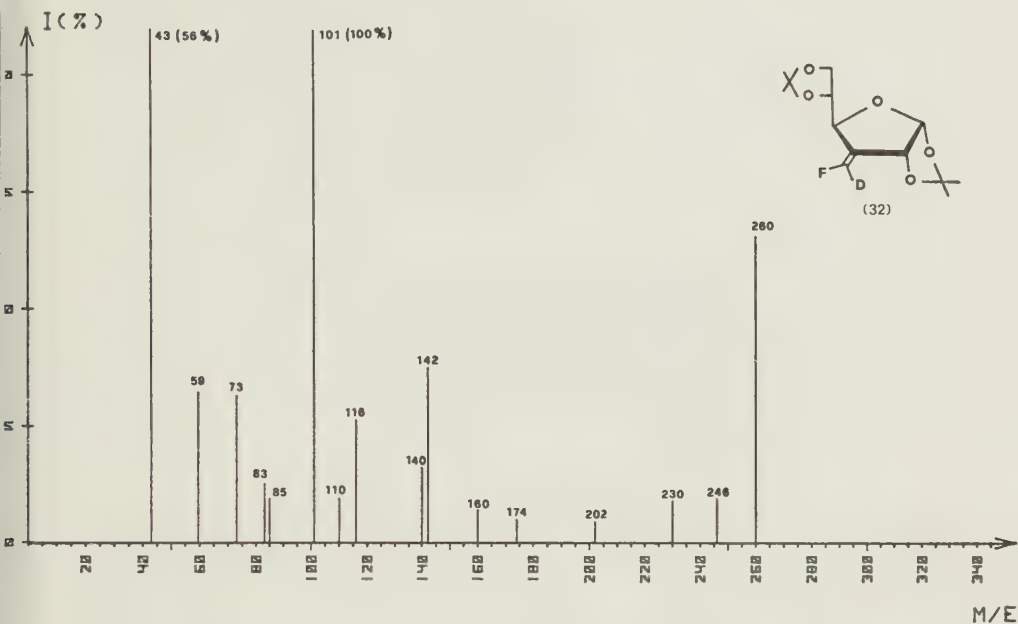


Fig. 10. Spectres de masse de (30) et (32).
(principaux fragments)



l'ordre de 90 % on peut dire qu'un atome de deutérium au moins est conservé jusqu'à la masse m/e 144. On retrouve toujours le pic m/e 101 comme pic de base et les spectres se caractérisent par l'absence de pic moléculaire, le pic de plus grande masse étant toujours le fragment correspondant à M^+-Me . Pour le composé (39) on a comme pics principaux :

m/e 101 diméthyldioxolanne provenant d'une cassure entre les atomes C-4-C-5.

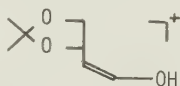
m/e 295 M^+-Me .

m/e 238 perte d'acétone provenant d'un isopropylidène.

m/e 218 perte de HF à partir de l'ion de masse 238.

m/e 178 perte d'acide acétique à partir de l'ion de masse 218.

m/e 131 correspond à la structure suivante /65/.



On retrouve aussi les ions de masse m/e 73, m/e 83 et m/e 85 déjà rencontrés.

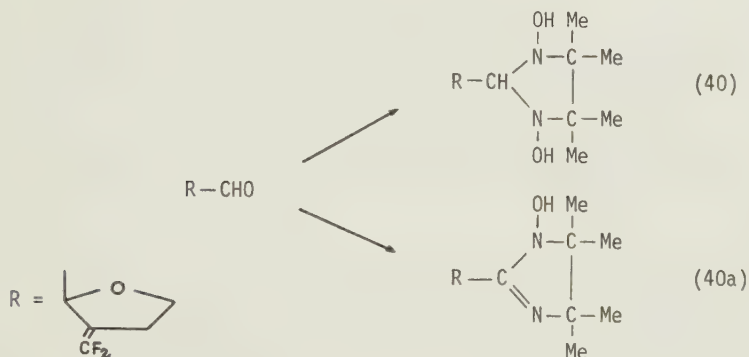
2.5. Préparation et étude de radicaux libres

L'étude d'analogues radicalaires de composés naturels est intéressante car ceux-ci peuvent être utilisés comme marqueurs à spin pour l'étude de phénomènes biologiques. La technique de marquage par spin connaît un grand essor, la méthode du "spin label" est particulièrement appropriée à l'étude des membranes. La chimie des nitroxides a fait l'objet d'une revue récente /66/. Les nitroxides ne possédant pas d'hydrogène en α sont probablement les plus stables des radicaux libres connus, ils n'ont aucune tendance à se dimériser ou à s'oxyder à l'air. Dans le domaine de la chimie des sucres, peu de marquages semblent avoir été réalisés /67, 68, 69/. Dans notre laboratoire plusieurs radicaux libres stables dérivés de sucres ont été synthétisés /70/. Nous avons préparé les premiers exemples de

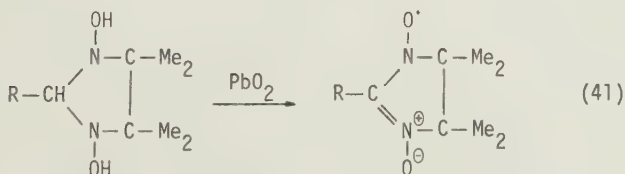
radicaux libres dérivés de sucres fluorés

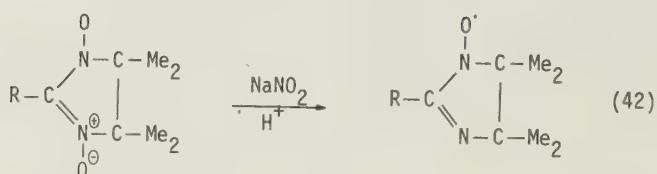
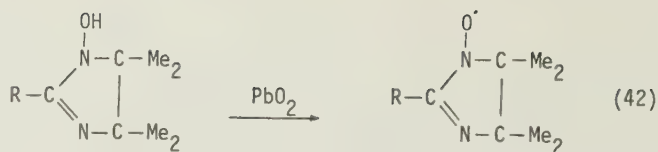
Synthèse des dérivés (40) à (42)

Le traitement de l'aldéhyde (56) par le sulfate de diméthyl-2,3-bis(hydroxylamino)-2,3-butane /71/ fournit presque exclusivement la dihydroxyimidazolidine (40) et très peu de monohydroxyimidazolidine (40a) visible par ccm (Rf 0,15 solv. 3).



La dihydroxyimidazolidine (40) est peu stable et s'oxyde à l'air pour donner un nitronylnitroxyde (41) qui est obtenu avec un rendement de 62,7 % par oxydation de (40) avec du PbO_2 . (41) est un solide cristallin violet recristallisable dans l'éther-éther de pétrole. A côté des cristaux violets on obtient un peu d'un produit orangé, l'iminoxyde (42) provenant de l'oxydation de (40a). Ce produit n'est pas isolé à ce stade car on peut l'obtenir quantitativement à partir du nitronylnitroxyde (41) par traitement au nitrite de sodium en milieu acide /72/. Rendement 96 %.





(40) est caractérisé par son spectre de $\text{rmn } ^1\text{H}$ et ^{19}F et d'ir présentant des bandes correspondant à OH, C=C et CMe_2 . L'uv montre un maximum d'absorption à 207 nm. (41) et (42) ont des ir et uv correspondant à leurs structures ($\text{C}=\text{N}$ à 1585 cm^{-1} pour (42)) et les analyses élémentaires sont correctes.

Spectres rpe

Les deux radicaux libres obtenus ont été soumis à des mesures de rpe, effectuées à 20° sur des solutions de ces corps dégazées par barbotage d'azote. Un appareil Varian E-9 travaillant en modulation de champ à 100 KHz a été utilisé, les valeurs de g étant déterminées par mesure directe de la fréquence du klystron à l'aide d'un oscillateur de transfert, l'éta-lonnage du champ par rmn du proton. Les paramètres des spectres ont été ajusté par simulation sur ordinateur PDP 8. Ils sont rassemblés dans le tableau 15. Les valeurs de g correspondent à celles que l'on relève habituellement pour les radicaux nitroxydes. L'équivalence des deux atomes d'azote du radical nitro-nylnitroxyde (41) est indiquée par les mêmes valeurs des cou-plages $a\text{N}(1')$ et $a\text{N}(3')$. Pour l'iminonitroxyde (42) le rapport $a\text{N}(1')/a\text{N}(3')$ est voisin de 2. Les éventuels couplages hyper-fins avec les atomes de fluor ne sont pas visibles sur nos spectres. Fig. 11.

Notons que (41) se décompose dans le benzène et le chloro-forme pour donner un autre produit ne présentant pas de coupla-ge avec un deuxième azote et dû probablement à une ouverture du cycle imidazolidine. Fig. 11b.(trait interrompu)

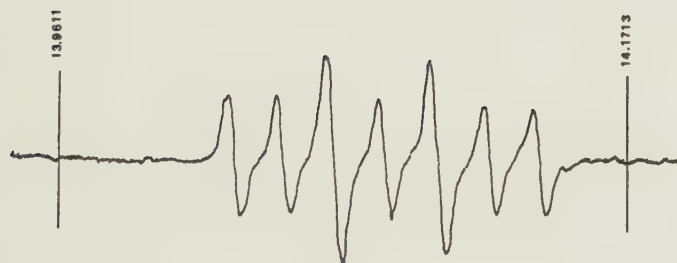
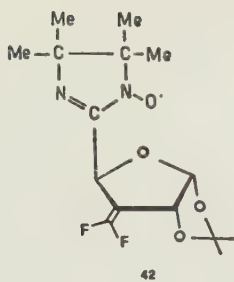


Fig. 11a. Spectre de rpe de (42) dans CHCl_3

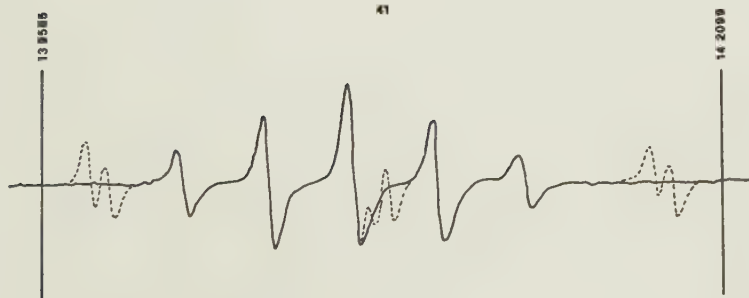
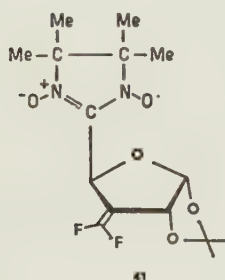


Fig. 11b. Spectre de rpe de (41) dans CHCl_3

Tableau 15. Paramètres rpe de (41) et (42)

composé	solvant	$aN(1')$	$aN(3')$	g	Γ
(41)	benzène	7,3	7,3	2,0061	1,1
	$CHCl_3$	7,43	7,43	2,0059	1,2
(42)	benzène	9,07	4,15	2,0054	1,5
	$CHCl_3$	8,9	4,26	2,0053	1,1

2.6. Partie expérimentale

Méthodes générales : voir p. 40.

3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofurannose (25)

On place dans un ballon sous azote et avec agitation magnétique 80 ml de diméthoxyéthane, 20,96 g (80 mmoles) de triphénylphosphine et on ajoute 7,28 ml (16,8 g, 80 mmoles) de dibromodifluorométhane. Un précipité se forme. Après 30 min. à 20° on ajoute 20,96 g (80 mmoles) de triphénylphosphine, 18,56 g (320 mmoles) de fluorure de potassium finement broyé et séché à 200° sous 10^{-3} Torr, et 12,36 g (48 mmoles) de (1) dissous dans 10 ml de diméthoxyéthane. Après 48 h à 20°, le milieu réactionnel est rapidement transvasé dans un ballon à distiller de 500 et après distillation du solvant on recueille une fraction (65-70° / 5×10^{-3} Torr) constituée de 9,1 g de (25).
Rendement : 65 %.

sirop V_{RR}^{160} 0,24

$[\alpha]_D^{21} +76^\circ$ (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,60 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 226 (48)

ir : ν_{max}^{film} 1765 (C=C) 1385 et 1377 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H 100 MHz) τ 4,13 (dd, 1p, J_{1,2} 4,4 Hz, J_{Ft,1} 1,4 Hz, H-1) 4,78 (dddd, 1p, J_{2,4} 1,2 Hz, J_{Fc,2} 1,2 Hz, J_{Ft,2} 2,6 Hz, H-2) 5,14 (dddd, 1p, J_{4,5} 4,5 Hz, J_{Fc,4} 3,0 Hz, J_{Ft,4} 3,0 Hz, H-4) 5,86 (ddd, 1p, J_{5,6a} 6,2 Hz, J_{5,6b} 5,5 Hz, J_{Ft,5} 1,0 Hz, H-5) 6,00 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,0, H_a-6) 6,21 (dd, 1p,

H_b -6) 8,52, 8,59 et 8,67 (3s, 1, 2 et 1 x 3p, CMe_2)
 rmn (^{19}F , 94 MHz) δ 80,5 (ddd, 1F, J_{FcFt} 38,0 Hz, F_c -3') 84,1
 (m, 1F, F_t -3')
 sm : 101 (100), 43 (44), 277 (13) (M^+-Me), 73 (12), 59 (10), 133
 (10), 159 (8), 117 (6), 131 (5), 83 (3).
 anal. : (292,28) calc. C 53,42 H 6,21 F 13,00
 $C_{13}H_{18}F_2O_5$ trouvé 53,61 6,14 13,20

3-C-difluorométhyl-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucosé (ou allo)
furannose (26) et son analogue deutérié (27)

1,03 g (4 mmoles) du céto-sucré (1) est traité comme pour la préparation de (24), à ceci près qu'après réaction le milieu réactionnel est filtré, le solvant évaporé et le résidu repris par 15 ml d'éther puis abandonné 15 h à 4°. On filtre, évapore à sec le solvant et soumet le résidu à une chromatographie sur colonne sèche (élution par du benzène puis par un mélange (v/v) éther-hexane 1:1). On obtient ainsi 142 mg (12,5 %) de (25) et 422 mg (35 %) de (26).

F : 120,5-121,5° v_{RR}^{170} 0,62
 $[\alpha]_D^{19} + 26^\circ$ (c 1,1 chloroforme)
 ccm : Rf 0,45 (solvant 1)
 ir : v_{max}^{KBr} 3440 (OH) 1388 et 1378 cm^{-1} (CMe_2)
 rmn (1H , 90 MHz) τ 3,84 (dd, 1p, $J_{3',Fa}$ 54,3 Hz, $J_{3',Fb}$ 55,8
 Hz, H-3') 4,17 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1) 5,32 (d, 1p, H-2)
 5,64 - 6,17 (m, 4p, H-4, H-5, H₂-6) 6,85 (s él. 1p, OH)
 8,40, 8,53, 8,59 et 8,63 (4s, 4 x 3p, CMe_2)

rmn (^{19}F , 84,6 MHz) δ 29,3 (m, 1F, $J_{\text{Fa},\text{Fb}}$ 298 Hz, F_b) 31,8
(m, 1F, F_a)

sm : 101 (100), 295 (87)(M^+-Me), 59 (22), 43 (20), 296 (11),
72 (11), 55 (8), 177 (8), 131 (7), 237 (2)

anal. : (310,30) calc. C 50,32 H 6,50 F 12,25

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_6$ trouvé 50,49 6,72 12,36

(27) est obtenu en ajoutant de l'oxyde de deutérium au milieu réactionnel en fin de réaction.

Son spectre de rmn ne présente pas de transition due à $\text{H}-3'$.

trans-3-C-chlorofluorométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-
isopropylidène- α -D-ribo-hexofurannose (28)

On dispose dans un ballon maintenu sous couverture d'azote 3,63 g (10 mmoles) de dichlorofluorométhylphénylmercure /73/, 2,62 g (10 mmoles) de triphénylphosphine, 1,55 g (6 mmoles) du céto-sucres (1) et 20 ml de xylène anhydre. On chauffe à 80° pendant 3 h, filtre, évapore à sec les solvants et soumet le résidu à une chromatographie sur colonne sèche de 200 g de gel de silice. On élue d'abord par 1 lt de benzène ce qui élimine l'excès de triphénylphosphine et les organomercurels, puis par un mélange éther-hexane 1:1 (v/v). On recueille 1,34 g d'un mélange de (28) (66 %) et de (29) (34 %) qui est résolu par cgl préparative qui fournit les échantillons analytiques de (28) et (29).

sirop V_{RR}^{170} 0,54
 $[\alpha]_D^{22} +122^\circ$ (c 0,8 chloroforme)

ccm : Rf 0,57 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 229,5 (66)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1702 (C=C) 1386 et 1376 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H, 100 MHz) τ 4,06 (dd, 1p, J_{1,2} 4,1 Hz, J_{1,Ft} 1,4 Hz, H-1) 4,85 (ddd, 1p, J_{2,4} 1,1 Hz, J_{2,Ft} 2,0 Hz, H-2) 4,94 (ddd, 1p, J_{4,5} 4,2 Hz, J_{4,Ft} 3,5 Hz, H-4) 5,72 (m, 1p, J_{5,6a} 6,8 Hz, J_{5,6b} 6,0 Hz, J_{Ft,5} 2,0 Hz, H-5) 5,97 (ddd, 1p, J_{6a,6b} 8,8 Hz, J_{6a,Ft} 1,0 Hz, H_a-6) 6,19 (ddd, 1p, J_{6b,Ft} 1,0 Hz, H_b-6) 8,50, 8,57 et 8,65 (3s, 1, 2 et 1 x 3p, CMe₂)

rmn (¹⁹F, 94 MHz) δ 92,8 (m, 1F, F-3')

sm : 101 (100), 43 (40), 293 (12)(M⁺-Me), 58 (9), 59 (7), 73 (7), 102 (6), 295 (4,5)(M⁺-Me), 149 (4,5), 175 (4)

anal. : (308,74) calc. C 50,58 H 5,88 Cl 11,48 F 6,15

C₁₃H₁₈ClFO₅ trouvé 50,76 5,89 11,54 6,10

cis-3-C-chlorofluorométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofurannose (29)

Obtenu comme décrit ci-dessus.

sirop V_{RR}^{170} 0,6

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +118^{\circ}$ (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,57 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 234 (257)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1699 (C=C) 1386 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (^1H , 100 MHz) τ 4,06 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,1 Hz, H-1) 4,68 (ddd, 1p, $J_{2,4}$ 1,5 Hz, $J_{2,\text{Fc}}$ 3,0 Hz, H-2) 5,09 (ddd, $J_{4,5}$ 4,1 Hz, $J_{4,\text{Fc}}$ 3,8 Hz, H-4) 5,70 (dd, 1p, $J_{5,6a}$ 6,6 Hz, $J_{5,6b}$ 6,6 Hz, H-5) 5,97 (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,5 Hz, H_a -6) 6,19 (dd, 1p, H_b -6) 8,52, 8,57 et 8,67 (3s, 1, 2 et 1 x 3p, CMe_2)

rmn (^{19}F , 94 MHz) δ 90,2 (m, 1F, F-3')

sm : 101 (100), 43 (27), 293 (9,5) (M^+-Me^+), 59 (7), 102 (5)

73 (5), 149 (5), 121 (4), 295 (3) (M^+-Me^+), 175 (3)

anal. : (308,74) calc. C 50,58 H 5,88 Cl 11,48 F 6,15

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClFO}_5$ trouvé 50,71 5,86 11,44 6,10

cis-3-désoxy-3-C-fluorométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofuranose (30)

A une solution de 772 mg (2,5 mmoles) d'un mélange de (28) et (29) dans 20 ml de THF, on ajoute 280 mg (5 mmoles) d'aluminohydrure de lithium et porte à ébullition sous azote et à reflux pendant 3 h. La solution filtrée, neutralisée par de la Dowex 50 H^+ est évaporée à sec et le résidu soumis à une chromatographie sur colonne sèche de 350 g de gel de silice qui fournit deux fractions constituées de (30) (32,5 %) et (31) (67,5 %).

Rendement total : 400 mg (58 %)

Des échantillons analytiques sont obtenus par cgl préparative.

F : 62,5-64° V_{RR}^{160} 0,40

$[\alpha]_D^{21} + 106^\circ$ (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,47 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 233 (45)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1702 (C=C) 1384 et 1374 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H , 100 MHz) τ 3,17 (ddd, 1p, J_{F3} 82,0 Hz, $J_{2,3}$ 1,4 Hz, $J_{3',4}$ 2,1 Hz, H-3') 4,10 (dd, 1p, $J_{1,2}$ 4,3 Hz, $J_{1,\text{F}}$ 1,5 Hz, H-1) 4,88 (ddd, 1p, $J_{2,4}$ 1,4 Hz, $J_{4,5}$ 3,2 Hz, $J_{4,\text{F}}$ 1,0 Hz, H-4) 4,94 (ddd, 1p, $J_{2,\text{F}}$ 1,0 Hz, H-2) 5,64 (dddd, 1p, $J_{5,6a}$ 6,6 Hz, $J_{5,6b}$ 6,6 Hz, $J_{\text{F},5}$ 1,9 Hz, H-5) 6,00 (ddd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,4 Hz, $J_{\text{F},6a}$ 0,9 Hz, H_a -6) 6,24 (ddd, 1p, $J_{\text{F},6b}$ 0,9 Hz, H_b -6) 8,50, 8,56, 8,59 et 8,64 (4s, 4 x 3p, CMe_2)

rmn (^{19}F , 94 MHz) δ 40,4 (m, 1F, F-3')

sm : 101 (100), 43 (17), 259 (16) ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 59 (8,7), 141 (7,5)
73 (5,8), 245 (4), 139 (3,7), 115 (2,7), 83 (2,33)

anal. : (274,29) calc. C 56,93 H 6,98 F 6,93

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FO}_5$ trouvé 56,68 7,27 7,10

trans-3-désoxy-3-C-fluorométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofuranose (31)

Préparé comme décrit pour (30)

sirop v_{RR}^{160} 0,32

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +75,5^\circ$ (c 0,9 chloroforme)

ccm : Rf 0,65 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 228,5 (150)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1700 (C=C) 1385 et 1374 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H , 100 MHz) τ 2,99 (ddd, 1p, $J_{3',\text{F}}$ 82,5 Hz, $J_{2,3}$ 1,3 Hz, $J_{3',4}$ 2,0 Hz, H-3') 4,18 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1) 4,64 (dddd, 1p, $J_{2,4}$ 1,3 Hz, $J_{2,\text{F}}$ 1,3 Hz, H-2) 5,37 (dddd, 1p,

$J_{4,5}$ 7,6 Hz, $J_{4,F}$ 5,5 Hz, H-4) massif de 5,86 à 6,15 (H-5, H₂-6) 8,46, 8,56, 8,60 et 8,64 (4s, 4 x 3p, CMe₂)
 rmn (¹⁹F, 94 MHz) δ 35,6 (m, 1F, F-3')
 sm : 101 (100), 259 (30)(M⁺-Me'), 43 (28), 115 (14), 141 (13),
 73 (9), 59 (9), 245 (8), 173 (7), 139 (6).
 anal. : (274,29) calc. C 56,93 H 6,98 F 6,93
 C₁₃H₁₉F₅ trouvé 56,77 7,02 7,15

cis-3-désoxy-3-C-deutérofluorométhylidène-1,2:5,6-di-O-
isopropylidène-α-D-ribo-hexofurannose (32)

Analogue deutérié de (30)
 Préparé comme ce dernier en utilisant l'aluminodeutériure de lithium avec sensiblement les mêmes rendements.
 rmn : son spectre ne présente pas de transition due à H-3'.

$J_{F,D}$ 12,4 Hz
 sm : 101 (100), 43 (56), 260 (13,2)(M⁺-Me'), 142 (7,5), 59 (6,5)
 73 (6,3), 116 (5,3), 140 (3,2), 83 (2,5), 246 (2)

trans-3-désoxy-3-C-deutérofluorométhylidène-1,2:5,6-di-O-
isopropylidène-α-D-ribo-hexofurannose (33)

Analogue deutérié de (31)
 Préparé comme ce dernier en utilisant l'aluminodeutériure de lithium avec sensiblement les mêmes rendements.
 rmn : son spectre ne présente pas de transition due à H-3'.

$J_{F,D}$ 12,4 Hz
 sm : 101 (100), 43 (62,5), 126 (13,9), 260 (13,24)(M⁺-Me'), 142
 (9,6), 59 (8,8), 73 (6,6), 100 (6,6), 102 (6,6), 174 (5,9)

3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xylo-hexofurannose (34)

La technique décrite pour la préparation de (24) est appliquée à 1,54 g (6 mmoles) de (2).

Après distillation (90-105° / 10⁻³ Torr) on obtient 480 mg de (34). Rendement 28 %.

sirop V_{RR}^{170} 0,34

α_D^{22} -12° (c 0,7 chloroforme)

ccm : Rf 0,43 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 212 (127) épaulement à 225 nm, 255 (115)

ir : ν_{max}^{film} 1772 (C=C) 1384 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H, 90 MHz) τ 4,09 (dd, 1p, J_{1,2} 4,0 Hz, J_{Ft,1} 0,5 Hz, H-1)
 4,78 (ddd, 1p, J_{Fc,2} 1,0 Hz, J_{Ft,2} 1,0 Hz, H-2) 5,23 (ddd,
 1p, J_{4,5} 7,9 Hz, J_{Fc,4} 1,0 Hz, J_{Ft,4} 2,8 Hz, H-4) 5,53
 (dddd, 1p, J_{5,6a} 6,2 Hz, J_{5,6b} 7,0 Hz, J_{Ft,5} 0,5 Hz, H-5)
 5,95 (ddd, 1p, J_{6a,6b} 8,4 Hz, J_{Ft,6a} 0,2 Hz, H_a-6) 6,28
 (ddd, 1p, J_{Ft,6b} 1,7 Hz, H_b-6) 8,40, 8,52, 8,60 et 8,63 (4s,
 4 x 3p, CMe₂)

rmn (¹⁹F, 84,6 MHz) δ 78,6 (m, 1F, J_{Fc,Ft} 35,5 Hz, F_c-3') 81,2
 (m, 1F, F_t-3')

sm : 101 (100), 43 (79), 277 (14) (M⁺-Me), 59 (12), 159 (10), 73
 (8), 102 (6), 55 (6), 133 (6), 131 (6).

anal. : (292,28) calc. C 53,42 H 6,21 F 13,00

C₁₃H₁₈F₂O₅ trouvé 53,54 6,33 12,60

cis et trans-3-C-chlorofluorométhylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-
O-isopropylidène- α -D-xylo-hexofurannose (35) et (36)

La technique décrite pour la préparation de (28) et (29) est appliquée à 774 mg (3 mmoles) de (2) et fournit 465 mg d'un mélange de (35) et (36) qui ne sont séparables ni par cgl préparative ni par cll.

sirop V_{RR}^{170} 0,72 et 0,81

ccm : Rf 0,67 (solvant 2)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1705 (C=C) 1386 et 1376 cm^{-1} (CMe₂)

composé (35):

rmn (¹H, 90 MHz) τ 4,17 (d, 1p, J_{1,2} 4,0 Hz, H-1) 4,80 (dd, 1p, J_{2,F} 1,7 Hz, H-2) 5,38 (dd, 1p, J_{4,5} 7,6 Hz, J_{4,F} 0,5 Hz, H-4) $\sim$ 5,58 (ddd, 1p, J_{5,6a} = J_{5,6b} $\sim$ 6 Hz, H-5) $\sim$ 6,0 (dd, 1p, H_a-6) $\sim$ 6,15 (dd, 1p, H_b-6) 8,40, 8,54, 8,63 et 8,65 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

rmn (¹⁹F, 84,6 MHz) δ 89,8 (m, 1F, F-3')

composé (36) :

rmn (¹H, 90 MHz) τ 4,16 (dd, 1p, J_{1,2} 4,0 Hz, J_{1,F} $\sim$ 0,4 Hz, H-1) 4,99 (dd, 1p, J_{2,F} 1,0 Hz, H-2) 5,22 (dd, 1p, J_{4,5} 7,8 Hz, J_{4,F} 2,9 Hz, H-4) $\sim$ 5,58 (ddd, 1p, J_{5,6a} 6,2 Hz, J_{5,6b} 7,1 Hz, H-5) $\sim$ 6,0 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,3 Hz, H_a-6) 6,27 (ddd, 1p, J_{F,6b} 2 Hz, H_b-6) 8,41, 8,54, 8,63 et 8,65 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

rmn (¹⁹F, 84,6 MHz) δ 92,0 (m, 1F, F-3')

sm : 101, 43, 293 (M⁺-Me), 102, 59, 175, 295 (M⁺-Me), 72, 235, 294.

anal. : (308,74) calc. C 50,58 H 5,88 Cl 11,48 F 6,15
 $C_{13}H_{18}ClFO_5$ trouvé 50,70 5,88 11,41 6,06

cis-3-désoxy-3-C-fluorométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xylo-hexofurannose (37)

En traitant 309 mg (1 mmole) du mélange de (35) et (36) selon la technique décrite pour la préparation de (29) on obtient 46 mg de (37) (45 %) et 56 mg de (38) (55 %). Rendement global : 37 %.

sirop V_{RR}^{170} 0,65

$/\alpha_D^{22} -4^\circ$ (c 0,7 chloroforme)

ccm : Rf 0,35 (solvant 2)

uv : λ_{max}^{EtOH} 215 (186), épaulement à 227 nm

ir : ν_{max}^{film} 1707 (C=C) 1383 et 1374 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H, 90 MHz) τ 3,18 (ddd, 1p, $J_{3',F}$ 82,9 Hz, $J_{2,3'}$ 0,3 Hz, $J_{3',4}$ 1,8 Hz, H-3') 4,16 (dd, 1p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, $J_{1,F}$ 0,3 Hz, H-1) 5,07 (dd, 1p, $J_{2,F}$ 1,7 Hz, H-2) 5,13 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 8,3 Hz, $J_{4,F}$ 2,3 Hz, H-4) 5,58 (ddd, 1p, $J_{5,6a}$ 6,0 Hz, $J_{5,6b}$ 7,2 Hz, $J_{5,F}$ 0,5 Hz, H-5) 6,00 (ddd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,3 Hz, $J_{6a,F}$ 0,7 Hz, H_a-6) 6,22 (ddd, 1p, $J_{6b,F}$ 1,6 Hz, H_b-6) 8,40 8,52, 8,61 et 8,66 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

rmn (¹⁹F, 84,6 MHz) δ 42,9 (m, 1F, F-3')

sm : 43 (100), 101 (41), 58 (30), 44(11), 59 (8), 141 (4), 259 (4) (M⁺-Me), 73 (3), 115 (3), 102 (2)

anal. : (274,29) calc. C 56,93 H 6,98 F 6,93

$C_{13}H_{19}FO_5$ trouvé 56,99 7,12 6,90

trans-3-désoxy-3-C-fluorométhylidène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-
 α -D-xylo-hexofurannose (38)

Préparé comme décrit pour (37).

sirop V_{RR}^{170} 0,62

$[\alpha]_D^{22} +18^\circ$ (c 0,9 chloroforme)

ccm : Rf 0,59 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 257 (444) épaulement à 232 nm

ir : $\nu_{\max}^{film}$ 1701 (C=C) 1387 et 1377 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H, 90 MHz) τ 3,26 (ddd, 1p, J_{3',F} 82 Hz, J_{2,3'} 1,0 Hz, J_{3',4} 1,2 Hz, H-3') 4,19 (d, 1p, J_{1,2} 3,7 Hz, H-1) 4,72 (dd, 1p, J_{2,F} 1,0 Hz, H-2) 5,33 (dd, 1p, J_{4,5} 6,5 Hz, J_{4,F} 1,7 Hz, H-4) 5,58 (ddd, 1p, J_{5,6a} 6,5 Hz, J_{5,6b} 7,1 Hz, J_{5,F} 0,5 Hz, H-5) 5,96 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,1 Hz, H_a-6) 6,22 (dd, 1p, H_b-6) 8,41, 8,54, 8,62 et 8,63 (4s, 4 x 3p, CMe₂)

rmn (¹⁹F, 84,6 MHz) δ 39,0 (m, 1F, F-3')

sm : 43 (100), 101 (45), 59 (7), 259 (7)(M⁺-Me), 44 (7), 141 (6), 42 (5), 73 (4), 41 (4), 55 (3).

anal. : (274,29) calc. C 56,93 H 6,98 F 6,93

C₁₃H₁₉F₅ trouvé 57,08 7,23 7,00

Composé (39)

Analogue deutérié de (26). Obtenu par traitement à l'eau légère de (27).

2-(3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-1,2-0-isopropylidène- α -D-
érythro-tétra-1,4-furanos-4-yl)-1,3-dihydroxy-4,4,5,5-tétra-
méthylimidazolidine (40)

On dissout 1 g (4,5 mmoles) de l'aldéhyde difluoré (56) dans 40 ml de méthanol à l'abri de la lumière, on ajoute environ 5 g d'acétate de sodium et 1,4 g (5,64 mmoles) de sulfate de diméthyl-2,3-bis-(hydroxylamino)-2,3-butane /74/. Le mélange est agité toujours à l'abri de la lumière pendant 12 h. La réaction est suivie par ccm. On filtre rapidement sur célite, rince avec quelques ml de CH_3OH et concentre. Le résidu est repris par 50 ml de chloroforme, lavé avec 50 ml de NaHCO_3 sat. et 50 ml d'eau, séché sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant on recueille 1,7 g de sirop qui est soumis à une ccp. On élue avec hexane-AcOEt 1:1 et obtient 400 mg de (54) et 760 mg du produit attendu (40).

Rendement : 47,5 %.

sirop

$[\alpha]_D^{21} +86,04^\circ$ (c 0,43 chloroforme)

ccm : Rf 0,4 (solvant 3)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 207 (1110)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3460 (OH) 1770 (C=C) 1378 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H , 90 MHz) τ 4,03 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1) 4,39 (m, 1p, OH) 5,03 (m, 1p, OH) 4,78 (m, 2p, H-2, H-4) 6,06 (m, 1p, H-5) 8,52 et 8,6 (2s, 2 x 3p, CMe_2) massif centré à 8,92 (m, 4 x 3p, Me)

rmn (^{19}F , 84,6 MHz) δ 77 (m, 1F, $J_{\text{Fc},\text{Ft}}$ 41,45 Hz, Fc-3') 81 (m, 1F, F_t -3')

sm : 159 (100), 83 (12), 158 (6), 116 (4,9), 133 (4,9) 58
 (4,13), 25 (3,9), 77 (3,9), 41 (3,7) ... 335 (1,9)(M⁺-Me)
 $C_{15}H_{24}N_2F_2O_5$ (350,37)

2-(3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-1,2-O-isopropylidène- α -D-
 érythro-tétra-1,4-furanos-4-yl)4,4,5,5-tétraméthylimidazoline-
 3-oxyde-1-oxyle (41)

On dissout 550 mg de (40) (1,57 mmole) dans 30 ml de $CHCl_3$.
 On ajoute 3,36 g (16 mmoles) de PbO_2 , on obtient une coloration
 violette immédiate. Après 50 min. on filtre sur célite, lave
 avec $CHCl_3$ et concentre. Après une ccp (hexane : AcOEt 1:1) et
 recristallisation dans éther - éther de pétrole on recueille
 342 mg de cristaux violets en aiguilles.

Rendement : 62,7 %

F : 137,7 - 142,3°

ccm : Rf 0,4 (solvant 3)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 325 (35300) 314 (24600) 215 (8830)
 534 (890) 566 (636) 498 (636)

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 1778 (C=C) 1385 et 1372 cm^{-1} (CMe₂)

rpe : (benzène) $a(N_1) = a(N_2) = 7,3$ G

$g = 2,0061$ $\Gamma = 1,1$ G

(chloroforme) $a(N_1) = a(N_2) = 7,43$ G

$g = 2,0059$ $\Gamma = 1,2$ G

sm : 84 (100), 69 (35,2), 157 (24,5), 347 (19,4)(M⁺), 83 (18,4)

43 (9,2), 41 (8,7), 332 (8,16)(M⁺-Me) 114 (8,2), 133 (7,14)

anal. : (347,34) calc. C 51,87 H 6,09 N 8,07 F 10,94

$C_{15}H_{21}N_2F_2O_5$ trouvé 51,89 6,21 8,16 11,10

2-(3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-1,2-O-isopropylidène- α -D-
érythro-tétra-1,4-furanos-4-yl)4,4,5,5-tétraméthyl-1-oxyde-

Δ -2-imidazoline (42)

On dissout 330 mg (0,95 mmole) de (41) dans 18 ml de DMF. On ajoute 900 mg (13 mmoles) de NaNO_2 et 3 gouttes de HCl conc. On chauffe à 50° pendant $\frac{1}{4}$ h, la solution violette devient orange. On refroidit dans la glace et ajoute 80 ml de benzène et 12 g de PbO_2 et agite pendant 5 min. à température ambiante. Après filtration sur célite on rince avec CHCl_3 , concentre et distille le DMF. Après recristallisation dans l'éther de pétrole on recueille 304 mg de cristaux oranges.

Rendement : 96 %.

F : $99,6 - 101,1^\circ$

$[\alpha]_D^{21} +112,66$ (c 0,75 chloroforme)

ccm : Rf 0,7 (solvant 3)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 269 (6890) 514 (34,2)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1770 (C=C) 1585 (C=N) 1380 et 1373 cm^{-1} (CMe_2)

rpe : (benzène) $a(\text{N}_1) = 9,07 \text{ G}$ $a(\text{N}_2) = 4,15 \text{ G}$

$g = 2,0054$ $\Gamma = 1,5 \text{ G}$

(chloroforme) $a(\text{N}_1) = 8,9 \text{ G}$ $a(\text{N}_2) = 4,26 \text{ G}$

$g = 2,0053$ $\Gamma = 1,1 \text{ G}$

sm : 84 (100), 28 (70,4), 69 (25,2), 133 (20,5), 114 (17,7),

43 (16,2), 123 (13,8), 41 (13,8), 83 (9,5), 331 (7,7) (M^+)

anal. : (331,34) calc. C 54,37 H 6,39 N 8,45 F 11,47

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{F}_2\text{O}_4$ trouvé 54,38 6,35 8,43 11,65

CHAPITRE 3

COMPARAISON DES PROPRIETES CHIMIQUES ET PHYSICO- CHIMIQUES DES COMPOSES DE LA PARTIE A

3.1. Résonance magnétique nucléaire du ^{13}C

Généralités

L'échelle des déplacements chimiques en rmn du ^{13}C est de l'ordre de 400 ppm. Le nombre important de corrélations existant entre la structure des composés organiques et les déplacements chimiques offre plus d'informations sur le squelette carboné que les déplacements chimiques en rmn du proton. Ceux-ci dépendent de l'hybridation, les carbones hybridés sp^3 absorbent à des champs compris entre +20 et -100 ppm par rapport au TMS, les carbones sp^2 entre -120 et -240 ppm tandis que les carbones sp donnent des signaux entre -70 et -130 ppm.

Une déficience électronique provoque un important déblindage. Les substituants électro-attracteurs ainsi que les hétéroatomes ou les groupements alkyles liés à un carbone provoquent un déplacement de l'absorption vers les valeurs plus faibles du champ, de même qu'une augmentation du nombre des substituants électronégatifs ou alkyles. La configuration des substituants

peut aussi influencer les déplacements chimiques, les carbones portant des substituants équatoriaux sont plus déblindés que ceux portant des substituants axiaux.

Nous avons enregistré les spectres rmn du ^{13}C de trois composés dihalogénés de la série ribo : (3), (4) et (25) ainsi que leurs dérivés monofluorés (30) et (31) et leurs analogues deutériés (32) et (33). Ces spectres ont été faits dans le CDCl_3 avec hétérodecouplage du proton, la référence est le TMS.

Composés dihalogénés (3), (4) et (25)

L'attribution des pics pour ces composés est assez aisée. Les carbones 7 et 8 des groupements dioxolanne ont des absorptions voisines de 110 et 113 ppm, très caractéristiques pour ce genre de composés, C-1 montre une transition aux alentours de 105,5 ppm, les carbones des méthyles des cycles dioxolanne entre 25 et 28 ppm. L'attribution entre C-2 et C-4 n'est pas possible et on considère que C-2 est le plus déblindé.

En ce qui concerne C-3 et C-3', l'attribution est plus délicate. Elle ne pose pas de problème pour le dérivé (25) car le couplage entre C-3' et les atomes de fluor est plus intense qu'entre ces derniers et C-3 : 290,8 Hz contre 20 et 23 Hz. Les couplages du fluor avec C-2, C-4 et C-5 sont compris entre 2,5 et 6 Hz. Le déplacement chimique $\delta_{\text{C-3}'}$ est plus grand que $\delta_{\text{C-3}}$: 152,57 contre 90,728. La littérature /75/ nous indique que pour l'éthylène 1,1-dibromé, le carbone porteur des deux halogènes a un déplacement chimique de 97 ppm tandis que le carbone voisin a lui un déplacement de 127,2 ppm. Nous trouvons dans le cas de (4) une valeur de 88,498 ppm que l'on peut attribuer à C-3' et une valeur de 144,25 ppm pour C-3. On a donc une situation inverse par rapport au composé étudié précédemment. Le composé dichloré (3) nous montre le cas intermédiaire, l'écart des déplacements chimiques entre C-3 et C-3' n'est plus que de 17 ppm et il est logique de penser que C-3' est le plus déblindé.

On constate donc que quand l'électronégativité croît, C-3'

Fig. 12. Spectres rmn du ^{13}C (25,2 MHz) de (4), (3) et (25)

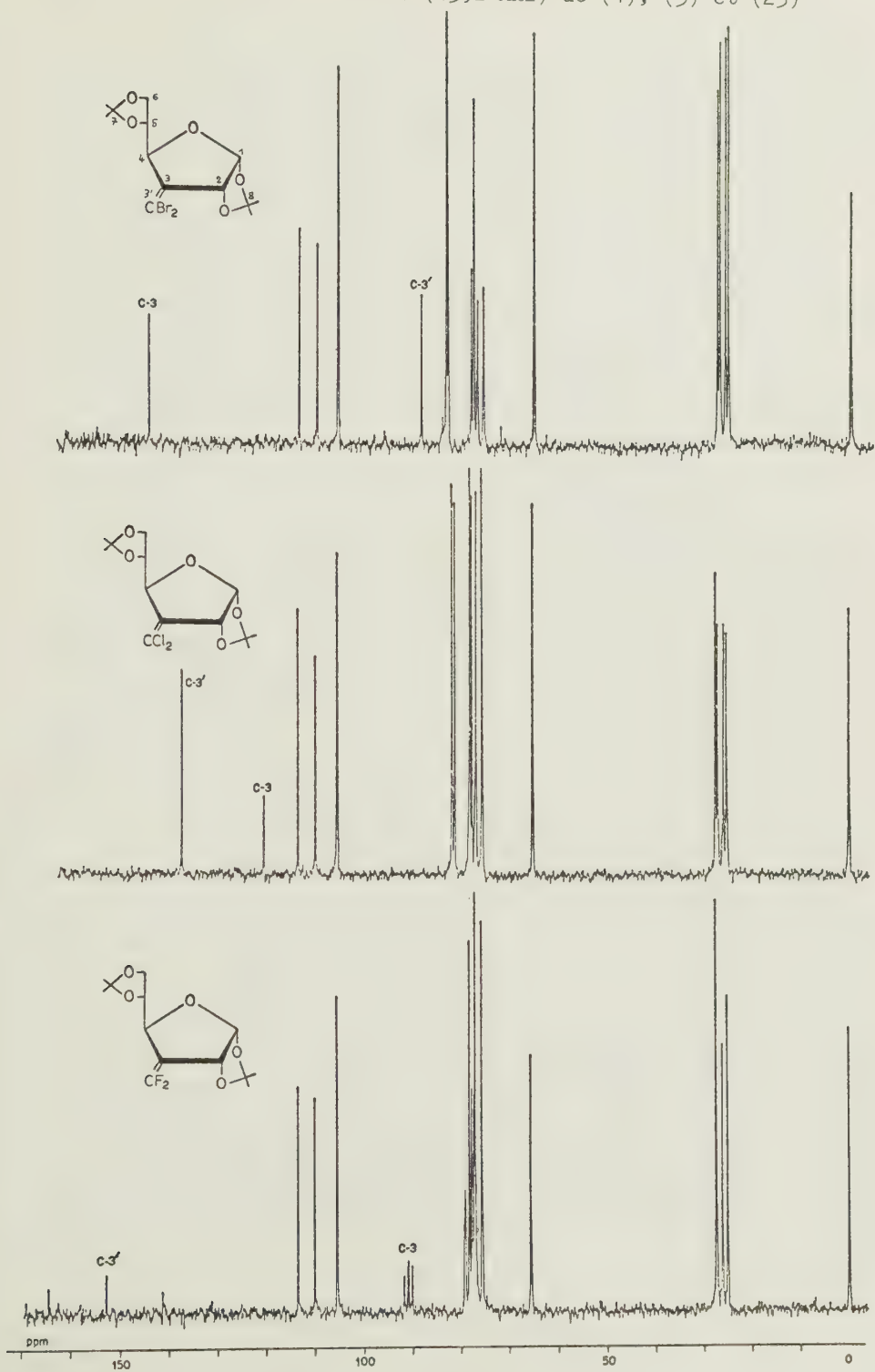


Tableau 16. Déplacements chimiques du ^{13}C δ_{TMS} (ppm) et constantes de couplage $J_{\text{C,F}}$ relevés dans les composés (3), (4), (25) et (30) à (33)

	(3)	(4)	(25)	(30)	(31)	(32)	(33)
C - 1	105,425	105,509	105,370	105,410	105,013	105,425	105,013
C ₂ - C ₄	81,913	83,343	77,686	77,256	77,261	79,674	77,669
C - 3	120,418	144,250	90,728	121,161	122,492	-	-
C - 3'	137,371	88,498	152,570	146,156	146,782	-	-
C ₄ - C ₂	81,367	83,091	79,098	79,664	77,592	77,276	77,512
C - 5	77,796	77,655	77,200	78,544	77,375	78,548	77,371
C - 6	65,246	65,291	65,500	64,981	67,383	65,003	67,386
C - 7	113,461	113,449	113,356	113,301	112,697	113,316	112,697
C - 8	109,886	109,832	109,922	109,725	109,775	109,711	109,775
CMe ₂	27,695 27,324 26,092 25,443	27,713 27,244 26,096 25,550	27,566 27,498 26,280 25,205	27,629 26,141 25,332	27,312 27,133 26,786 25,310	27,645 26,161 25,351	27,316 27,133 26,786 25,306
J (Hz)			J3Fc 20 Hz J3Ft 23 J3'F 290,8 J2F 3,8 J4Fc 2,5 J4Ft 6,0 J5Ft 2,0	J3F 7,5 J3'F 264 J2F 3,6 J4F 10,0 J6F 2,5	J3F 8,7 J3'F 264 J2F 5,7 J4F 3,6	J4F 3,6 J6F 2,4	

est de plus en plus déblindé tandis que C-3 est de plus en plus blindé. Fig. 12. Les paramètres rmn du ^{13}C de ces composés sont rassemblés dans le tableau 16.

Composés monohalogénés (30) à (33)

Les spectres sont tout à fait comparables à ceux des composés dihalogénés. On peut noter que C-5 ne présente pas de couplage avec le fluor comme dans le cas de (25) et le déplacement chimique de C-3' est d'environ 6 ppm inférieur. Les valeurs des couplages $J_{\text{C}3',\text{F}}$ sont de 264 Hz pour (30) et (31) contre 290,8 Hz pour (25), $J_{\text{C}3,\text{F}}$ est de 7,5 Hz pour (30) et 8,7 Hz pour (31) alors que ces couplages étaient de 23 et 20 Hz pour (25). En ce qui concerne les couplages du fluor avec C-2 et C-4, si l'on compare toujours avec (25) on peut remarquer que les couplages $J_{\text{F},\text{C}(2)}$ et $J_{\text{F},\text{C}(4)}$ sont accentués quand C-2 et C-4 sont en relation cisoïde. Les fluoro-sucres (30) et (32) dans lesquels le fluor est en trans présentent des couplages $J_{\text{F},\text{C}(6)}$ de 2,5 et 2,4 Hz.

Dans les spectres de (32) et (33) on a annulation des signaux de C-3' et C-3 due à l'augmentation du temps de relaxation du carbone par le deutérium voisin. De même les couplages $J_{\text{F},\text{C}(2)}$ et $J_{\text{F},\text{C}(4)}$ sont supprimés. Les autres paramètres ne sont pratiquement pas modifiés. Tableau 16.

3.2. Infra-rouge, pouvoir rotatoire, résonance nucléaire quadripolaire

3.2.1. Infra-rouge

Les spectres infra-rouge des composés méthylidéniques sont quasiment identiques. Les bandes caractéristiques sont situées entre 1642 et 1765 cm^{-1} pour la liaison C=C. On reconnaît deux bandes caractéristiques des cycles dioxolanne aux alentours de 1365 et 1380 cm^{-1} . Les absorptions dues aux liaisons carbone-halogène sont difficiles à repérer dans une région

Tableau 17. Paramètres infra-rouge (ν) et de polarimétrie ($[\alpha]_D$) des composés de la partie A.

sucres	X trans	X' cis	configuration H-C(4)	ν -1 cm ⁻¹ C=C	$[\alpha]_D$ degrés
(25)	F	F	ribo	1765	+ 76
(28)	F	Cl	↓	1702	+ 122
(29)	Cl	F		1699	+ 118
(3)	Cl	Cl		1645	+ 267
(4)	Br	Br		1642	+ 165
(31)	H	F		1700	+ 75,5
(6)	H	Cl		1667	+ 131
(8)	H	Br		1650	+ 112,5
(10)	H	I		1647	+ 124
(30)	F	H		1702	+ 106
(5)	Cl	H		1669	+ 140
(7)	Br	H		1656	+ 238
(9)	I	H		1642	+ 109,5
(34)	F	F	xylo	1772	- 12
(35)	F	Cl	↓		-
(36)	Cl	F		1705	-
(12)	Cl	Cl		1648	+ 10,8
(13)	Br	Br		1642	+ 8,5
(38)	H	F		1701	+ 18
(15)	H	Cl		1650	+ 75,9
(17)	H	Br		1648	+ 91,1
(19)	H	I		1635	+ 93,4
(37)	F	H		1707	- 4
(14)	Cl	H		1669	- 55,6
(16)	Br	H		1655	- 75,1
(18)	I	H		1637	- 61,4

très riche du spectre. Il est intéressant de comparer les fréquences d'absorption de la liaison C=C en fonction de l'halogène substitué. On a un effet hypsochrome avec l'augmentation de l'électronégativité allant jusqu'à 137 cm^{-1} entre le sucre moniodométhylidénique xylo (19) et le sucre difluorométhylidénique xylo (34). Notons cependant que ces variations ne sont pas d'une importance suffisante pour être caractéristiques de chaque produit. Ces valeurs sont reportées dans le tableau 17.

3.2.2. Polarimétrie

Tous les pouvoirs rotatoires mesurés dans la série ribo sont positifs, la dispersion des résultats ne permet pas d'établir de relation entre la configuration et le pouvoir rotatoire.

Les sucres de configuration xylo sont à cet égard beaucoup plus intéressants que leurs analogues ribo, en effet les isomères cis ont tous des pouvoirs rotatoires notablement inférieurs à ceux des isomères de configuration trans, ils sont également tous négatifs. Tableau 17.

3.2.3. Résonance nucléaire quadripolaire

Les noyaux ayant un spin plus grand que $\frac{1}{2}$ ont une distribution non sphérique de la densité des charges et de ce fait possèdent un moment électrique quadripolaire eQ . Q est une mesure de la déviation de la répartition de la charge nucléaire par rapport à la symétrie sphérique. Comme en rmn, la mécanique quantique impose quelques restrictions et l'axe du spin ne peut adopter que certaines orientations dans l'espace. Dans un champ électrique non homogène, l'interaction a lieu entre le moment nucléaire quadripolaire et le gradient du champ électrique q sur le noyau.

Soumis à des mesures de rnmq, les composés (3) et (50) montrent des transitions attendues pour ce type de composés.

composé	ν	ν	$\Delta \nu$
	Cl cis	Cl trans	
(3)	37.136	36.959	0.177
(50)	37.399	36.721	0.678

ν en MHz à 77 K.

On constate que pour (3) la fréquence de résonance du noyau ^{35}Cl est peu affectée par la position cis ou trans par rapport à l'oxygène fixé sur C-2. Il semble que la légère augmentation de fréquence qui se produit quand le substituant est en position cis soit due à une interaction à travers l'espace entre la liaison carbone-chlore et le substituant. Ceci est caractérisé par la plus grande différence de fréquence notée pour (50) dans lequel le remplacement du cycle dioxolanne par deux groupements acétyles permet un rapprochement plus facile de l'hétéro-atome fixé sur C-2 avec le chlore, ce rapprochement est également facilité par une plus grande mobilité du cycle furannique.

3.3. Dispersion rotatoire optique et dichroïsme circulaire

Si l'on envoie à travers un polariseur une longueur d'onde unique, il résulte qu'à ce rayon monochromatique polarisé rectiligne se trouve associé un champ électrique E oscillant sinusoidalement perpendiculairement à la direction de propagation. E peut être considéré comme la résultante de deux vecteurs équidistants E_D et E_G . On observera une activité optique si les indices de réfraction du milieu étudié sont différents pour la lumière polarisée à droite et à gauche :

$$\alpha = \frac{\pi}{\lambda} (n_G - n_D)$$

Le pouvoir rotatoire moléculaire $[\Phi]$ est défini par l'équation :

$$[\Phi] = \frac{[\alpha] M}{100}$$

La variation de l'activité optique avec la longueur d'onde donne une courbe de dispersion rotatoire. Les deux constituants E_G et E_D d'un faisceau lumineux sont également absorbés différemment. Lorsqu'un milieu optiquement actif est traversé par un rayon polarisé dans le plan, dans la région spectrale où absorbe le chromophore optiquement actif, la longueur du vecteur E_D ne correspond plus à celle de E_G , si bien que leur résultante E n'oscille plus le long d'une droite, mais décrit une ellipse. Le plan de polarisation tourne d'un angle α et le rayon émergent est elliptiquement polarisé, le milieu présente le phénomène de dichroïsme circulaire.

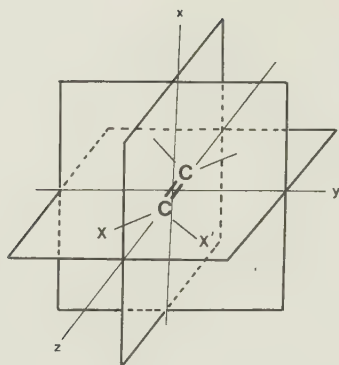
L'ellipticité moléculaire $[\theta]$ se définit par l'expression :

$$[\theta] = \frac{[\Psi] M}{100}$$

où $|\Psi|$ est l'ellipticité spécifique.

La combinaison de l'absorption différentielle (dichroïsme circulaire) et de la différence de vitesse de transmission de la lumière polarisée droite et gauche (activité optique) dans la région spectrale où se manifeste une bande d'absorption optiquement active, est appelée "effet Cotton".

Nous avons enregistré les spectres ORD-CD des composés (3), (4), (12), (13), (16), (17), (25), (30), (31) et (34) dans l'éthanol et le cyclohexane. Une bande d'absorption se manifeste pour tous ces produits entre 200 et 225 nm, on se trouve donc à la limite technique d'utilisation de l'appareil, le signe de l'effet Cotton est souvent difficile à apprécier. En appliquant la règle des octants décrite par Scott et Wrixon /76/ pour des oléfines chirales, on constate que seule la



+		-	
-		+	avant
-		+	
-		+	
-		+	
-		+	arrière
+		-	

Disposition des octants selon Scott et Wrixon /76/

configuration en C-4 peut modifier la position d'un gros groupement dans un des octants, à savoir le reste dioxolanne. L'isomérisie cis-trans en C-3' conserve les substituants de C-3' dans le même plan yz et n'a donc pas d'influence sur le signe prévu du pouvoir rotatoire. Les dichloro-sucres (3) et (12) ainsi que les sucres fluorométhylidéniques (30) et (31) sont en désaccord avec le signe prévu par la règle des octants. Comme le nombre des produits analysés est restreint on ne peut pas affirmer que l'ORD-CD constitue une méthode très utile à l'élucidation de la configuration ou de la conformation de nos composés.

Les paramètres ORD-CD sont rassemblés dans le tableau 18. Nous ne mentionnons que les ellipticités spécifiques et moléculaires qui ont pu être mesurées avec une relative bonne précision, ce qui n'était pas le cas du pouvoir rotatoire.

Tableau 18. Paramètres ORD - CD de quelques halogéno-sucres

sucres	X trans	X' cis	conf. C-4	signe trouvé	signe prévu	λ (nm)	solvant	$[\psi]$	$[\theta]$
(4)	Br	Br	ribo	-	-	~ 220 212	EtOH c. hexane	3093 4444	12 811 18 404
(3)	Cl	Cl	"	+	-	220 220	EtOH c. hexane	5263 4592	17 115 14 933
(25)	F	F	"	?	-	225 225	EtOH c. hexane	-	-
(31)	H	F	"	+	-	200 ~ 205	EtOH c. hexane	4545 2222	12 468 6 095
(30)	F	H	"	+	-	200 200	EtOH c. hexane	6429 5914	17 633 13 264
(13)	Br	Br	xylo	+	+	225 225	EtOH c. hexane	3478 2353	14 403 9 743
(12)	Cl	Cl	"	-	+	< 200	c. hexane	3750	12 194
(34)	F	F	"	?	-	< 200	c. hexane	-	-
(17)	H	Br	"	+	+	210	c. hexane	1765	5 915
(16)	Br	H	"	+	+	215	c. hexane	1429	4 790

3.4. Conclusion

Les composés de la partie A représentent une quarantaine de sucres halogénés appartenant tous à la même famille, ce qui rend les comparaisons aisées. Si nous avons pu utiliser pour les sucres portant un ou deux atomes de chlore, de brome ou d'iode sensiblement les mêmes méthodes, nous avons vu que la synthèse des sucres fluorés nécessitait la mise en jeu de voies synthétiques différentes, et c'est la raison pour laquelle la description et les propriétés de ces produits ont été vues dans deux chapitres différents.

En ce qui concerne la configuration et la conformation, la rmn permet de les élucider entièrement malgré le nombre restreint de constantes de couplage utilisables. On ne constate pas de différence entre les sucres fluorés et les autres sucres halogénés sinon que nous avons déterminés que quelques constantes de couplage fluor-proton sont caractéristiques d'une configuration et notamment de l'isomérisie cis-trans en C-3'. C'est cette propriété qui nous a permis d'envisager un mécanisme pour la formation des sucres fluorométhylidéniques à partir de leurs analogues fluorés-deutériés.

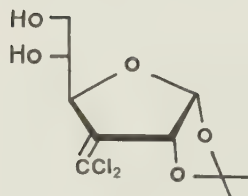
Une étude complète de la réactivité de ces composés serait sortie du cadre de ce travail. Nous avons synthétisé quelques dérivés, un sucre benzylé-anhydro possédant éventuellement une activité anti-inflammatoire et deux radicaux libres qui ont été étudiés par rpe. L'intérêt primordial de ces sucres est leur introduction dans un nucléoside comme nous le verrons dans la partie B.

On saisit à la fin de cette étude l'utilité de disposer d'une série de composés différant peu entre eux, ce qui permet de comparer facilement les paramètres physico-chimiques et de déterminer leur stéréodépendance.

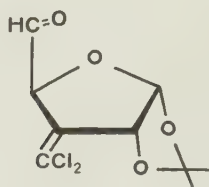
PARTIE B

NUCLEOSIDES

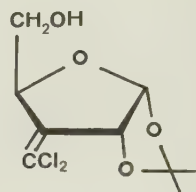
PRINCIPAUX COMPOSES DE LA PARTIE B



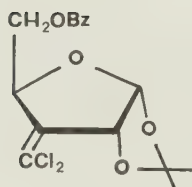
43



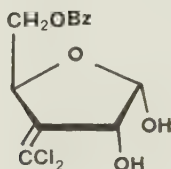
44



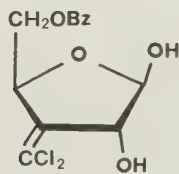
45



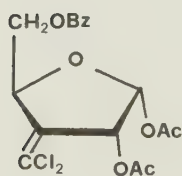
46



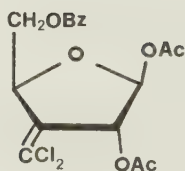
47



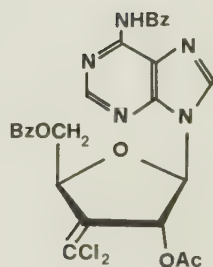
48



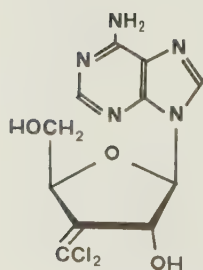
49



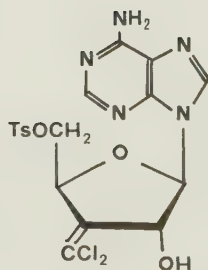
50



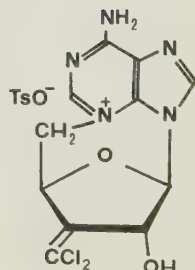
51



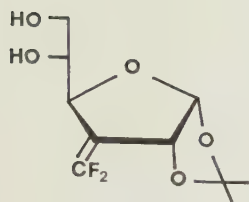
52



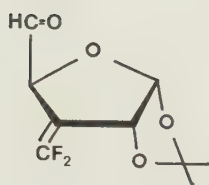
53



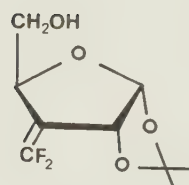
54



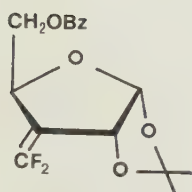
55



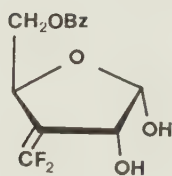
56



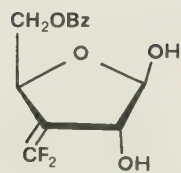
57



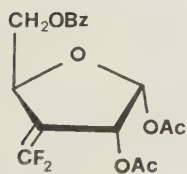
58



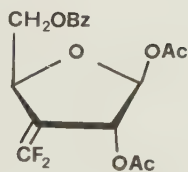
59



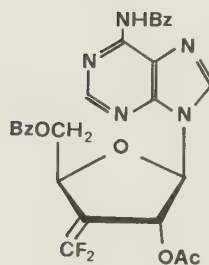
60



61



62



63

1. INTRODUCTION

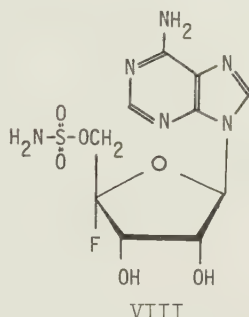
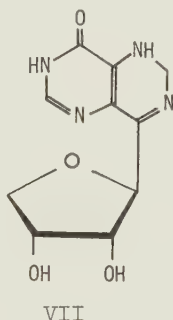
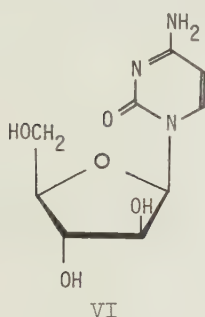
La conception de nouveaux médicaments est souvent déterminée par le biomécanisme que l'on veut modifier. En général, cela signifie que la structure d'un composé nouveau est calquée sur celle de la biomolécule dont on veut changer l'activité. Ce n'est pas une tâche particulièrement difficile si la recherche de nouveaux médicaments concerne des analogues de biomolécules dont la fonction est limitée à un type précis de cellules ou de tissus. On ne peut pas attendre ceci des dérivés de nucléosides de la purine ou de la pyrimidine. Quand ceux-ci sont appliqués de façon exogène, ils peuvent subir toute une variété de transformations au cours des voies métaboliques et affectent de ce fait non seulement la synthèse des acides nucléiques, mais aussi celle des protéines, des sucres et autres constituants des cellules, notamment lors du passage à travers les membranes. Comme ces voies métaboliques sont similaires à toutes les cellules, on ne peut pas attendre a priori d'un nucléoside une grande spécificité d'action.

En raison du rôle fondamental des acides nucléiques dans les processus métaboliques, il était logique que le chimiste s'attachât à y introduire un antagoniste et à améliorer leur sélectivité par analogie structurale.

La découverte faite il y a plus de vingt ans que les analogues de la purine et de la pyrimidine tels que la 5-bromouracile, la 8-azaguanine, la 2,6-diaminopurine et la 6-mercaptopurine, interfèrent avec la croissance cellulaire /77/, /78/, et possèdent une activité antitumorale /79/, /80/ a beaucoup stimulé les recherches dans ce domaine. Les transformations chimiques ont été effectuées non seulement sur la base, mais aussi sur la fraction osidique. L'arabinosylcytosine (VI) est

un nucléoside qui est un inhibiteur effectif d'une grande variété de tumeurs /80/,/81/ et est couramment utilisé dans le traitement des tumeurs aigues.

Un grand nombre de nucléosides biologiquement actifs ont été découverts au cours de la recherche d'antibiotiques nouveaux /82/. On peut citer la Formycine B (VII) qui protège les plantes de riz contre les infections dues au xanthomonas oryzae et la Nucléocidine (VIII) qui est un trypanosomicide puissant chez les rongeurs.



Les analogues de nucléosides prennent une part importante parmi les agents antiviraux d'usage courant ou au stade expérimental. Cette prédominance est due au fait que les virus font un usage intensif des processus biochimiques de la cellule hôte. L'utilisation de nucléosides comme antiviraux est relativement récente et remonte à l'observation de l'effet clinique de la 5-iodo-2'-désoxyuridine dans le traitement de la kératite vésiculaire /83/. Un grand nombre de nucléosides agissant au niveau du DNA ou du RNA ont été synthétisés, mais peu sont cependant d'un usage courant.

Certains d'entre eux substitués en N-6 influencent la cyto-kinèse et sont généralement utilisés pour activer la croissance des cellules des plantes, mais peuvent tout aussi bien l'inhiber. Considérant la variété d'action de cette classe de composés sur les plantes, modification de la floraison, du cycle

saisonnier, de la germination, de la résistance au froid ou à la chaleur, prévention contre les maladies virales, certains d'entre eux peuvent être d'une grande importance économique.

L'effet cardiovasculaire est connu depuis longtemps /84/, /85/. L'action de courte durée a pu être prolongée par des modifications sur la position 2. Il semble que cet effet ait lieu par l'intermédiaire de l'AMP cyclique.

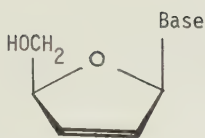
Une des plus importantes utilisations potentielles des analogues de nucléosides est liée à la suppression immunologique, des dérivés comme l'azathiopurine, la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine ont fait leur preuve clinique.

On constate donc après ce rapide survol que les effets thérapeutiques des nucléosides sont très variés et que leur avenir pharmacologique est certain.

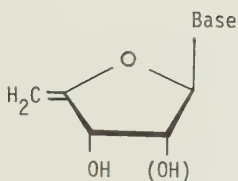
2. PROBLEME POSE, CHOIX

De nombreux travaux ont décrit la préparation de nucléosides dans lesquels le groupement hydroxyle a été remplacé par un atome d'iode, de brome ou de chlore /86/. On connaît un antibiotique naturel contenant un atome de fluor, la Nucléocidine (VIII). Les nucléosides halogénés sont généralement utilisés comme intermédiaires de synthèse /87/.

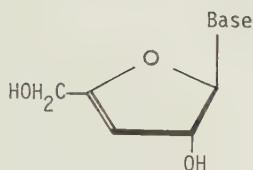
D'autre part un grand nombre de méthodes ont été développées pour introduire des insaturations endo- ou exocycliques. Dans le cas des furannoses on rencontre quatre positions d'insaturation (IX à XII). De ces quatre types de nucléosides, seuls IX et X ont fait l'objet d'études physico-chimiques et biochimiques /82/, /88/, /89/, /90/. XI et XII ont été récemment synthétisés. /91/.



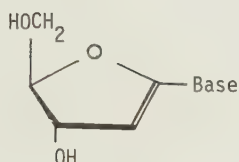
IX



X

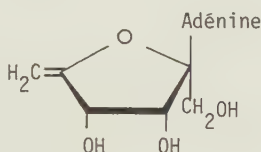


XI

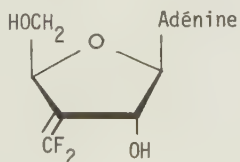
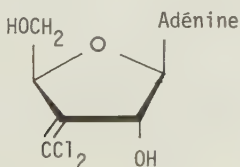


XII

On connaît un antibiotique naturel, la Décorynine ou Angustmycine A insaturé en 4,5, et c'est pourquoi de nombreux chercheurs ont essayé d'en imiter la structure.

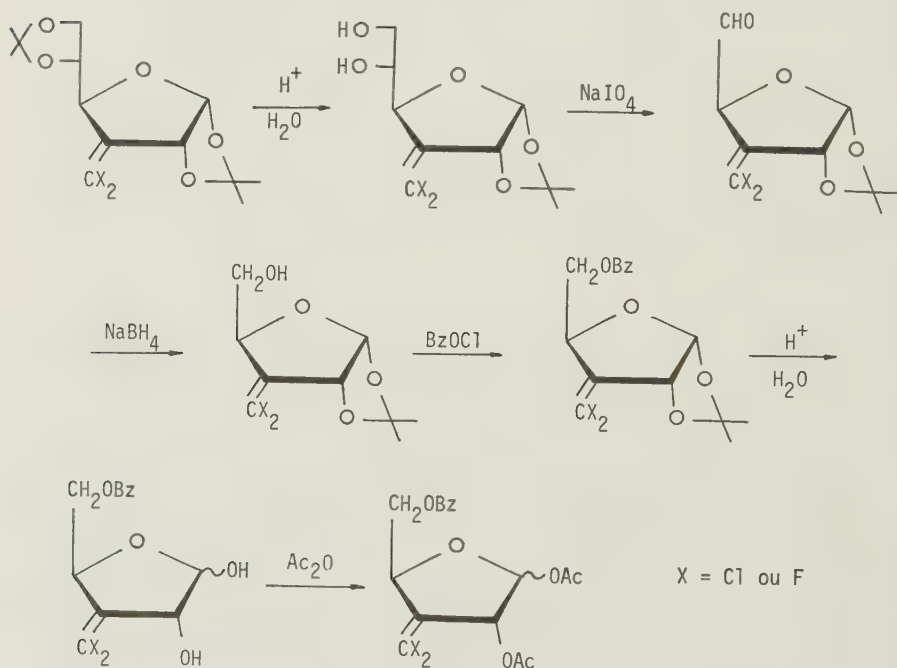


Il nous a semblé intéressant de synthétiser pour la première fois un nucléoside à sucre ramifié dont la fraction osidique porte à la fois une double liaison (exocyclique et donc différente des structures IX à XII) et deux atomes d'halogène. Nous avons choisi deux copules glucidiques dérivées des halogéno-sucres (3) et (25) pour obtenir les nucléosides di-chloro et difluorométhylidéniques suivants :



3. PREPARATION DES 1,2-DI-O-ACETYL-5-O-BENZOYL-3-DESOXY-3-C-DIHALOGENOMETHYLIDENE- α -(ou β)-D-ERYTHRO-PENTOFURANNOSES

Nous avons utilisé pour la préparation de ces produits la technique décrite par Murray et Prokop pour la synthèse de la Cordycépine /92/ que nous avons quelque peu modifiée. La voie synthétique est la suivante :



En traitant pendant 3 h environ les sucres difluoro- et dichlorométhylidéniques par un mélange acide (pH = 2) méthanol-eau 50 % à 60°, on provoque sélectivement l'hydrolyse en 5,6. Après neutralisation avec NaOH, évaporation et recristallisation

on recueille les sucres libres (43) et (55) avec des rendements de 96 et 80 %. Par oxydation periodique, la liaison C-(5)-C-(6) est coupée pour donner les dialdéhydo-sucres (44) et (56). Seul l'aldéhyde (56) a été isolé avec une pureté analytique par distillation ($140 - 150^{\circ}/10^{-3}$ Torr), c'est un sirop incolore, peu stable à température ordinaire, pouvant être conservé quelques semaines à -20° C. Les aldéhydes hydratés bruts sont réduits directement en alcools par le borohydrure de sodium dans l'eau. Les érythro-pentofurannoses (45) et (57) sont obtenus avec des rendements de 95 %. Ces alcools sont facilement benzoylés par le chlorure de benzoyle dans la pyridine pour fournir (46) et (58), (rendement 92 %). Par hydrolyse dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment, mais à reflux et après 4 à 5 h, (46) et (58) fournissent les deux paires d'anomères α et β avec l'hydroxyle libre en C-1 et C-2 et des rendements de 89 et 96 %. Ces produits n'ont été ni séparés, ni caractérisés, mais immédiatement soumis à une acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine et donnent les paires d'isomères (49), (50) et (61), (62) avec des rendements respectivement de 91 et 60 %.

(49) et (50) ont des Rf de 0,4 et 0,47 (solvant 1), d'autre part l'anomère β est un solide cristallisable dans un mélange éther-hexane, ils ont tous deux été isolés avec une pureté analytique. C'est également le cas de (62) qui est séparé de (61) par cristallisation fractionnée. Les deux anomères de la série difluorométhylidénique possédant le même Rf, l'isomère α n'a pas été obtenu sous forme pure.

Pour la condensation avec la base, les anomères α et β ne sont pas séparés.

4. NUCLEOSIDES, CHOIX D'UNE METHODE SYNTHETIQUE

Les méthodes permettant d'obtenir un nucléoside sont nombreuses et procèdent pratiquement toutes de la condensation d'une base purique ou pyrimidique avec le reste glycosylique. Les techniques principales sont les suivantes :

-méthode du sel de métal /93/

La condensation entre un halogénure de sucre polyacétylé avec un dérivé de la purine, de la pyrimidine ou d'un autre hétérocycle contenant un métal lourd donne généralement des nucléosides qui ont une configuration C-(1')-C-(2') trans.

- méthode de Hilbert - Johnson

Cette technique impliquant la condensation de 2,4-dialkoxyypyrimidines avec des halogénures d'acétylglycosyles a été souvent employée /94/. On obtient en principe un nucléoside de configuration trans, mais des mélanges anomériques ont parfois été obtenus /95/, /96/.

- méthode des hétérocycles triméthylsilylés

Les hétérocycles azotés activés par silylation forment les nucléosides correspondants par fusion à 180 - 190° avec des halogénures de sucres /97/.

- condensation

Il peut s'agir de la condensation directe d'une purine avec un sucre bloqué /98/ en présence d'un catalyseur ou de la condensation d'une purine avec un halogénure de sucre /99/.

- interconversion de nucléosides

Le désavantage des méthodes présentées ci-dessus est que toutes les bases ne supportent pas la copulation telle qu'elle est décrite. Cette difficulté a pu être tournée par l'interconversion de nucléosides par oxydation, par l'intermédiaire d'anhydronucléosides ou par sulfuration de nucléosides pyrimidiques.

- méthode du TiCl_4

Pacsu /100/ a observé que le D-gluco-pyranose penta-acétylé forme un complexe avec le tétrachlorure de titane. Baker et coll. /101/ ont réalisé la condensation d'une chloro-mercuripurine en présence de TiCl_4 . Cette méthode conduit à des nucléosides de configuration trans /102/ ("trans rule" de Tipson)

Nous avons tout d'abord tenté de synthétiser nos nucléosides en utilisant la méthode au TiCl_4 parce qu'elle nous paraissait la plus simple, les rendements obtenus n'ont cependant jamais dépassé 26 % et c'est pourquoi nous avons ensuite choisi la plus ancienne des méthodes de copulation, l'action d'une chloro-mercuripurine sur l'halogénure de sucre.

Traité par une solution d'éther saturé en HCl à 0° , le mélange de (49) et (50) fournit les chlorures correspondants qui sont ensuite condensés avec la chloro-mercuro-6-benzamido-purine dans le xylène à reflux. On recueille ainsi le nucléoside bloqué (51) avec un rendement de 85 %.

Dans les mêmes conditions, le mélange de (61) et (62) fournit (63) avec un rendement de 55 %.

Après une heure à reflux dans une solution méthanolique de méthylate de sodium, on obtient (52) avec un rendement de 48 %. Le nucléoside est recristallisé dans l'eau. Il s'est avéré impossible d'obtenir l'analogue débloqué du nucléoside difluorométhylidénique (63) par la technique utilisée pour (52), même sous des conditions voisines mais moins drastiques. Après transestérification de $\frac{1}{4}$ h à 1 h à reflux ou à froid dans une solution de MeONa 0,05 N dans le méthanol on obtient invariablement une gomme contenant un produit de masse 331

pouvant correspondre à une addition de méthanol sur la double liaison. Ce produit a été isolé après chromatographie sur colonne de cellulose, mais en trop faible quantité pour pouvoir être caractérisé. Nous avons, pour tenter de comprendre ce phénomène, traité (25) dans les mêmes conditions ce qui nous a donné un produit instable portant sur le carbone C-3' un atome de fluor et un méthoxy, mais ayant conservé la double liaison. Il est à remarquer que la mobilité du cycle furannique est plus grande pour (63) en raison de l'absence du cycle dioxolanne en 1,2.

5. PROPRIETES PHYSIQUES

5.1. Résonance magnétique nucléaire

Les spectres de rmn de tous les produits intermédiaires ne posent pas de problème d'interprétation. La conformation de la molécule est imposée par l'effet anomérique /103/. Les valeurs des constantes de couplage des paires d'anomères α et β permettent de leur attribuer une configuration H-C(1)-H-C(2) sans doute possible.

$J_{1,2}$ de (49) 4,8 Hz

$J_{1,2}$ de (50) 0,4 Hz

$J_{1,2}$ de (61) 4,8 Hz

$J_{1,2}$ de (62) 1,5 Hz

Le spectre de (51) bien qu'étant d'ordre supérieur est totalement résolu. On constate que H-C(1') est plus déblindé que H-C(2'), c'est l'inverse qui a prévalu dans tous les spectres rencontrés jusqu'à présent. Le spectre de (52) reproduit par la fig. 13 ne présente que peu de différences avec celui de son homologue bloqué (51). Comme dans ce cas nous ne possédons qu'un seul anomère, la constante de couplage $J_{1',2'}$ de 4,3 Hz ne nous permet pas de déterminer sans ambiguïté la

Fig. 13. Spectre de rmn de (52) dans le DMSO- d_6 (90 MHz)

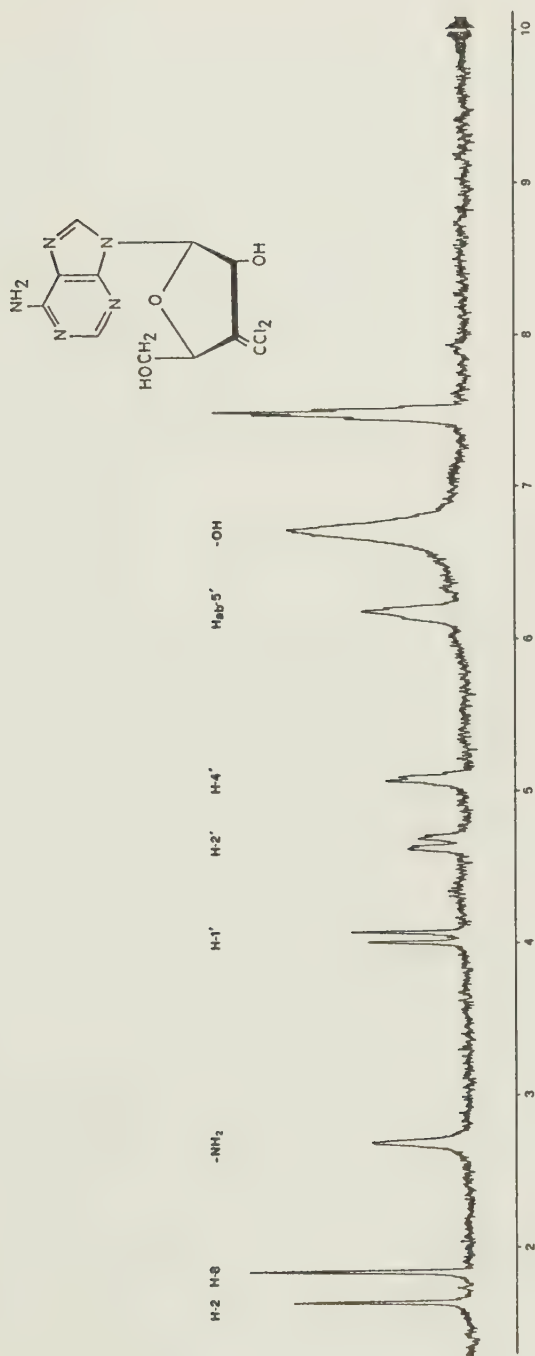
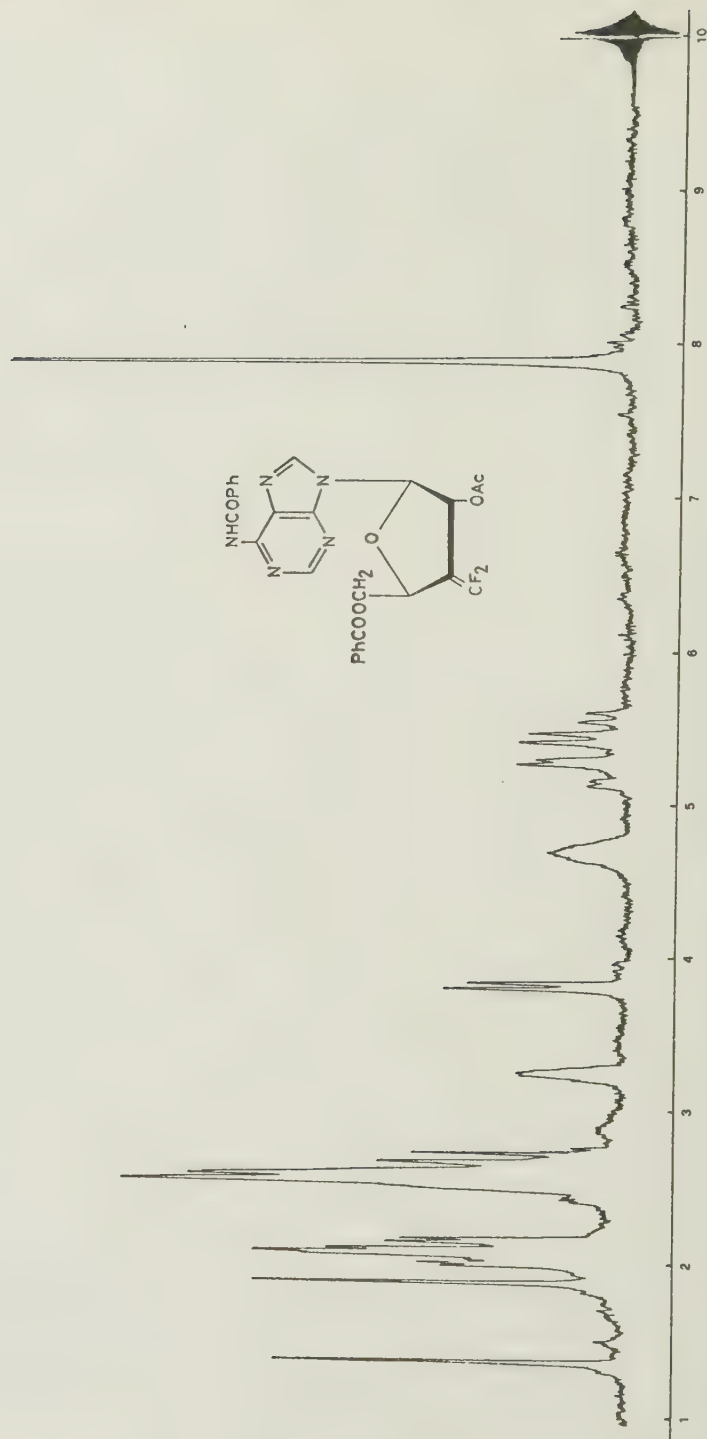


Fig 14. Spectre de rmn de (63) dans CDCl_3 (90 MHz)



disposition cis-trans de H-C(1')-H-C(2'). Lemieux et Lineback /104/ par application de la loi de Karplus :

$$J_{HH'} = J_0 \cos^2 \theta - 0,28 \text{ Hz} \quad (J_0 = 8,5 \leq \theta \leq 90^\circ, J_0 = 9,5 \\ 90^\circ \leq \theta \leq 180^\circ)$$

ont montré que l'angle dièdre H-C(1')-H-C(2') peut varier de 0 à 45° lorsque H-C(1') et H-C(2') sont en relation cis, ce qui donne J compris entre 4,3 et 9,0 Hz et de 75 à 165° pour H-C(1') et H-C(2') en relation trans pour J compris entre 0,8 et 9,5 Hz. La valeur trouvée de $J_{1',2'}$ = 4,3 Hz est intermédiaire entre celle de l'adénosine (6,1 Hz) et celle de la désoxy-3'-adénosine (2,1 Hz) /105/.

Si la constante $J_{1',2'}$ de (52) n'apporte pas de certitude quant à la relation H-C(1')-H-C(2'), elle se situe par sa valeur au bas de la zone cis selon la loi de Karplus, ce qui implique raisonnablement que cette relation est à rejeter. La disposition trans est déterminée sans doute possible par la formation d'un cyclonucléoside (54) (voir sous 5.3) et par l'origine chimique de (52) obtenu à partir de (51) ($J_{1,2}$ = 4,3 Hz également) synthétisé par une technique donnant exclusivement des composés de configuration β selon la règle trans de Tipson. /102/. Cette configuration est parfaitement établie dans le cas de l'homologue difluoré (63) pour lequel $J_{1',2'}$ = 3,2 Hz (Fig. 14). Le spectre de (63), plus compliqué en raison des couplages fluor - proton, est cependant facilement interprété.

L'identité des valeurs des constantes de couplage entre les nucléosides et les sucres furanniques étudiés dans le chapitre 1 montre que la conformation de la copule glucidique est la même que celle des sucres étudiés précédemment.

5.2. Pouvoir rotatoire

Les pouvoirs rotatoires des composés (49), (50), (51), (62) et (63) confirment les attributions de configuration α ou β faites sur la base de la rmn. Les anomères de configuration β ont des $[\alpha]_D$ négatifs ou légèrement positifs tandis que les $[\alpha]_D$ des anomères α sont positifs.

<u>sucres</u>	<u>configuration</u>	<u>$[\alpha]_D$</u>
(49)	α	+ 78,6°
(63)	β	+ 3,3
(50)	β	- 24,5
(51)	β	- 19,9
(62)	β	- 12,4

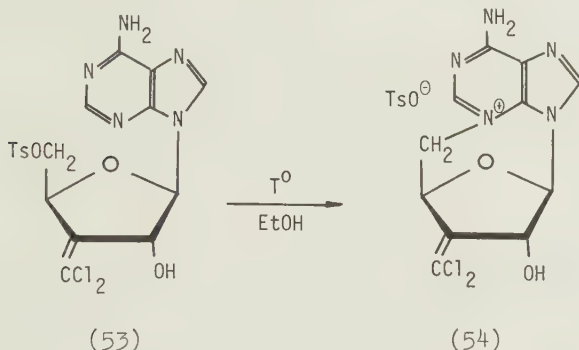
Le pouvoir rotatoire de (52) ($[\alpha]_D + 16,2$) comparé à celui des autres sucres dichlorés est également en faveur d'une configuration trans. A titre d'exemple on peut citer Reist et coll. /106/ qui trouvent pour la (désoxy-3-C-hydroxyméthyl-3- β -D-érythro-furannosyl)-9-adenine un $[\alpha]_D$ de - 72° et de + 88° pour l'anomère α .

5.3. Spectres uv et formation d'un cyclonucléoside (54)

Le spectre uv de (52) est représenté à la figure 15 et est caractéristique des purines substituées en N-9 et non pas sur N-7 avec des maxima d'absorption à 258 et 217 nm/107/. Les spectres uv des nucléosides bloqués (51) et (63) sont peu différents avec des maxima à 277-278 et 210-225 nm.

Reist /106/ a montré que la (désoxy-3-C-hydroxyméthyl-3- β -D-érythro-furannosyl)-9-adenine traitée dans la pyridine par le chlorure de p-toluènesulfonyle conduit au dérivé

O-tosylé sur 5' qui se cyclise facilement par chauffage dans l'éthanol pour donner le tosylate de cyclonucléoside (54).

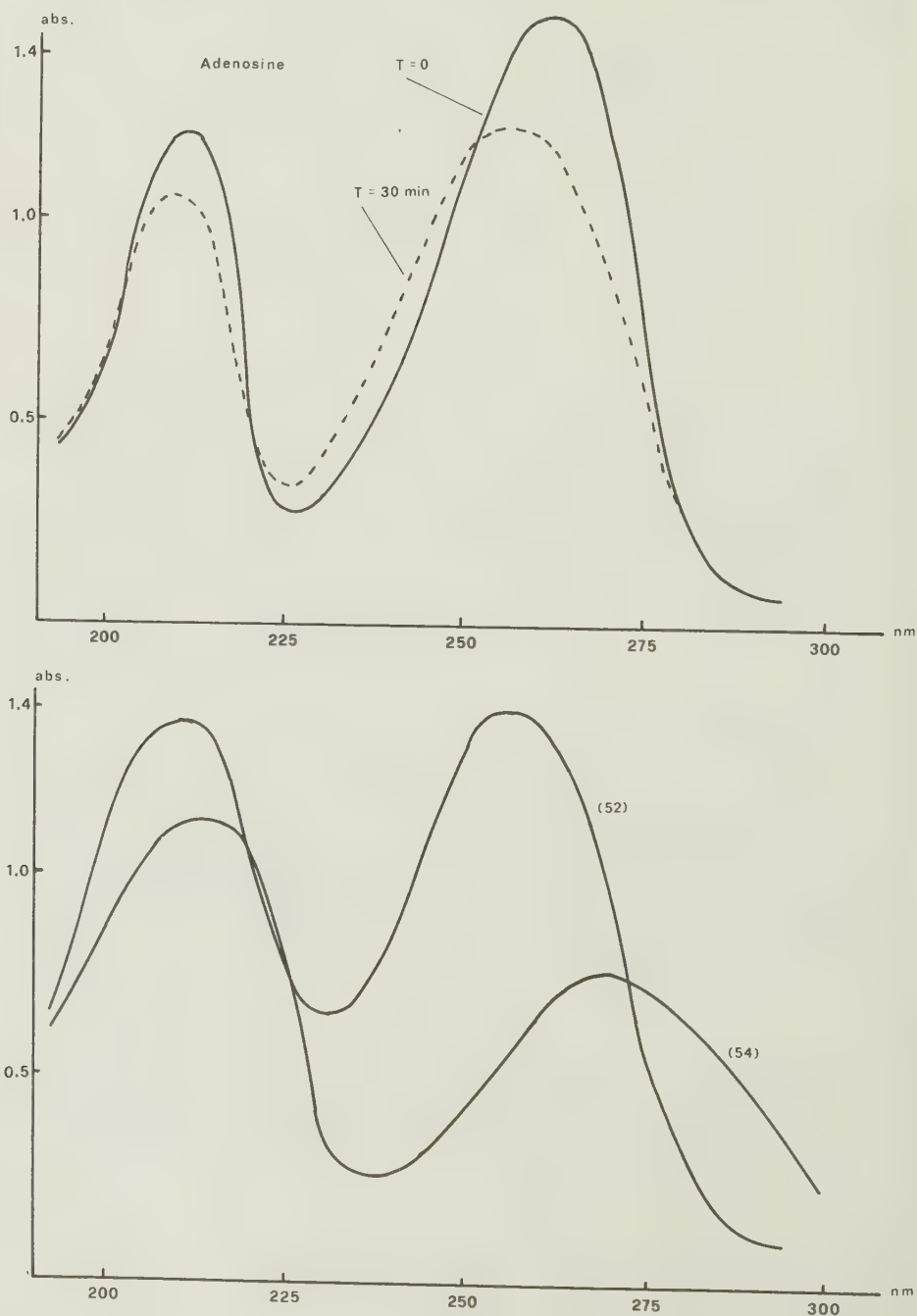


Ces cyclonucléosides sont caractéristiques d'une configuration β et présentent un maximum d'absorption en uv proche de 270 nm. (54) est un solide blanc très hygroscopique non isolable sous forme cristalline, mais son maximum d'absorption à 269,5 nm montre que la cyclisation a eu lieu et donc que la base et C-5' sont en relation cis. Fig. 15.

5.4. Infra-rouge de (52)

En ce qui concerne l'infra-rouge, on retrouve les pics caractéristiques dus à NH (3315 cm^{-1}), OH (3190), C=O et C=N (1635 et 1495). Les bandes d'absorption à 1475 et 1422 cm^{-1} sont dues aux vibrations de déformation du noyau purique. /108/.

Fig. 15. Spectres uv de l'adénosine, de l'adénosine désaminée, de (52) et de (54).



6. SPECTROMETRIE DE MASSE

Les spectres de masse de (63) et (51) présentent tous deux des pics moléculaires à repectivement 549 et 581, 583, 585.

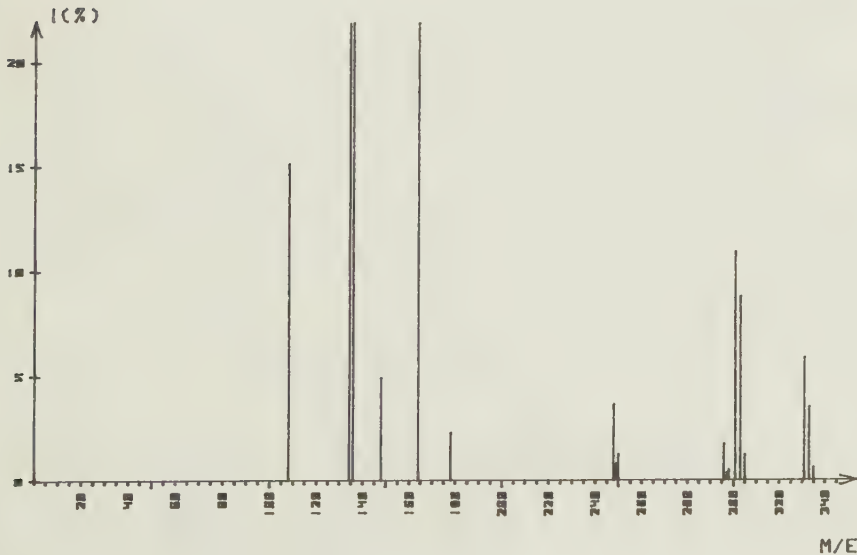
Le spectre de masse de (52) est caractéristique de celui des nucléosides /109/, /110/, /111/. Fig. 16. On constate que les fragments les plus abondants sont ceux qui comportent la base.

Les ions m/e 331-333-335 sont les pics moléculaires.

Les ions m/e 314-316-318 ($M^+ - OH$) sont très faibles de même que les ions m/e 301-303-305 correspondant à la perte d'une molécule de méthanol.

Le pic m/e 178 se retrouve dans presque tous les dérivés de l'adénosine.

Fig. 16. Spectre de masse de (52).



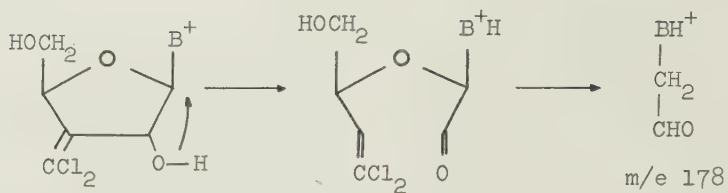
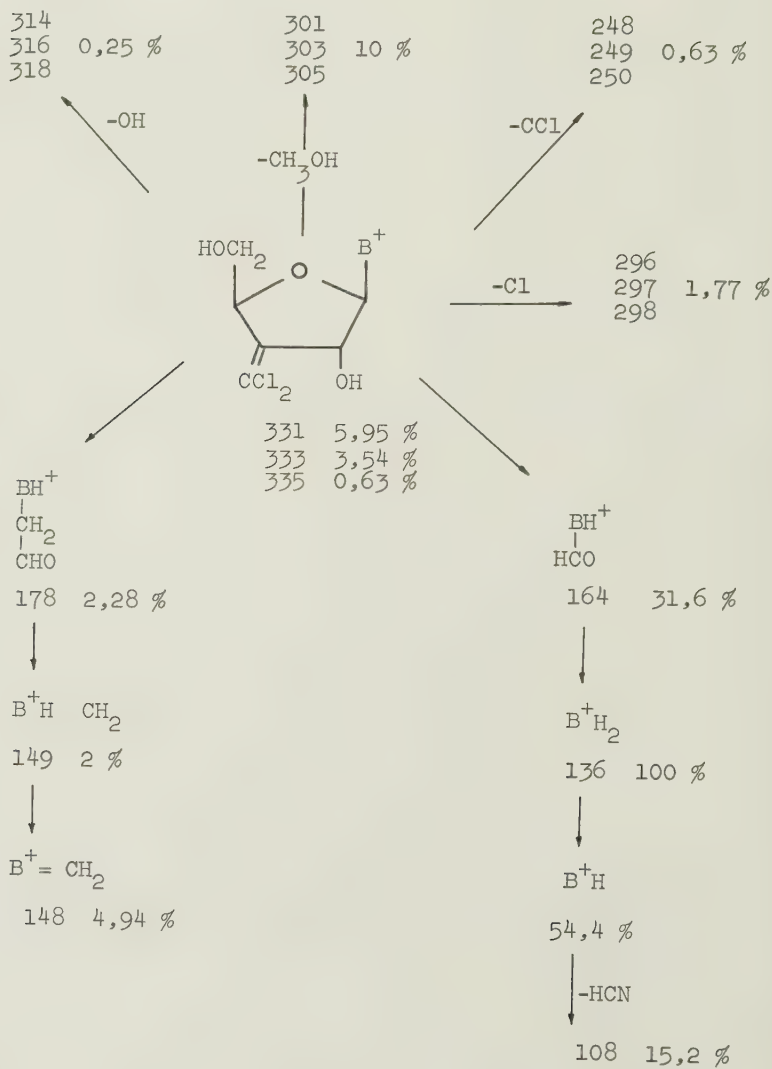


Tableau 20. Dégradation en sm de (52)



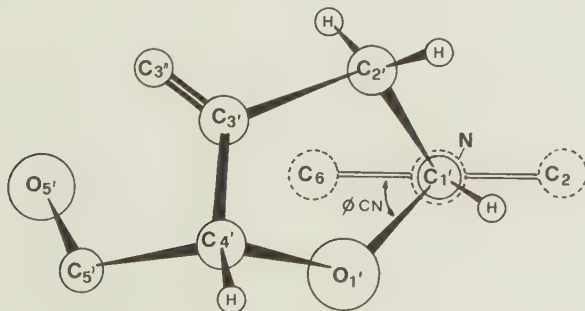
7. DISPERSION ROTATOIRE OPTIQUE ET DICHROISME CIRCULAIRE

L'étude des nucléosides par ORD et CD a pris une importance certaine depuis une quinzaine d'années, due surtout aux travaux de Ehring, Ulbricht et Miles /112/, /113/. L'activité optique relativement petite des nucléosides peut être expliquée par le fait que la base possède un système d'électrons π avec une symétrie plane et n'est pas de ce fait optiquement active. Les bandes d'absorption de la base peuvent être comparées aux bandes B_{1u} , B_{2u} et E_{1u} du benzène, ce qui permet des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$. L'activité optique est causée par une perturbation de la symétrie de la base par l'asymétrie du sucre.

L'effet Cotton provient :

- de la configuration α ou β .
- de la conformation syn ou anti.
- de la nature des substituants sur le sucre.
- de la nature des substituants sur la base.

La configuration en C-1' et la nature des substituants étant connue, l'intérêt de l'ORD-CD réside avant tout dans la connaissance de la position de la base par rapport au sucre. On définit l'angle de torsion ϕ_{CN} comme l'angle dièdre formé entre le plan de la base et le plan formé par les liaisons C-(1')-O du sucre et C-(1')-N. Le sucre adopte une conformation syn pour des valeurs de $\phi_{CN} \sim 30 \pm 45^\circ$ et une conformation anti pour des valeurs de $\phi_{CN} \sim 130 \pm 45^\circ$.



D.W. Miles et coll. ont montré /112/ que si l'on admet que les nucléosides adoptent préférentiellement une conformation anti, une insaturation 2',3' change le signe de l'effet cotton. Nos enregistrements montrent que c'est également le cas avec l'introduction d'une insaturation exocyclique 3',3''. Le tableau 21 rassemble les paramètres ORD-CD des nucléosides synthétisés et la figure 17 montre les courbes ORD-CD de (52).

Tableau 21. Paramètres ORD-CD de quelques nucléosides.

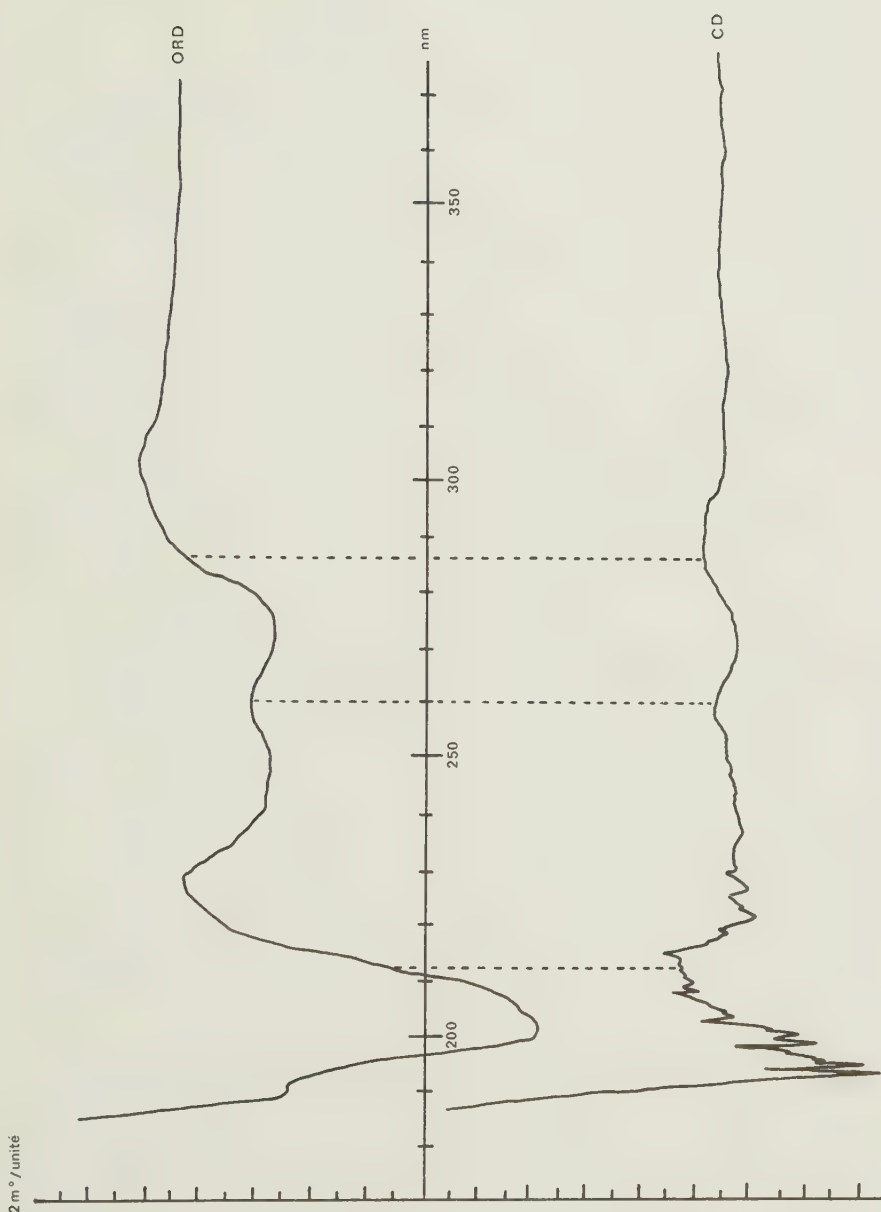
nucléoside	B _{2u}			B _{1u}			E _{1u}
	λ	θ	signe	λ	θ	signe	signe
XIII	258	5300	-	~215		-	?
XIV	255	480	+	~230	680	+	+
(52)	260 (285)	1060 1500	+	212	4100	+	?
(51)	263		-	?			
(63)	?		-	228		+	-

XIII est la (C-hydroxyméthyl-3- β -D-érythrofurannosyl)-9-
adénine./114/

XIV est la 3-désoxy-3-C-méthylidène-adénosine /114/.

En conclusion nous pouvons dire que nos nucléosides méthylidéniques donnent un faible signal pour la bande B_{2u}, ce qui indique un angle ϕ_{CN} compris entre -20 et +20°. On notera aussi que le signe de l'effet Cotton est inversé.

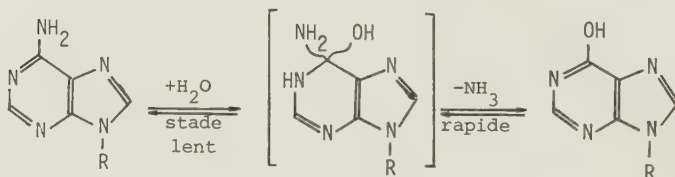
Fig. 17. Courbes ORD-CD de (52) dans H₂O (0,01 mg/ml)



8. ESSAIS BIOLOGIQUES

Afin d'avoir une idée de l'intérêt pharmacologique potentiel que représentent les nucléosides insaturés halogénés, nous les avons soumis à une désamination enzymatique d'une part, et étudié leur action sur la croissance de quelques bactéries d'autre part.

On admet que l'activité des nucléosides est liée à la rapidité avec laquelle ils sont désaminés par l'adénosine-désaminase et par leur plus ou moins grande aptitude à être phosphorylés, la phosphorylation semblant être la voie majeure à leur insertion dans des métabolites, elle est possible puisque nos nucléosides possèdent un groupement hydroxyle en C-5'. L'adénosine désaminase catalyse la réaction suivante:



Le mécanisme de cette réaction a été étudié par Wolfenden et coll. /115/.

Les dérivés de l'adénine présentent un maximum d'absorption à 258 nm tandis que les dérivés de l'hypoxanthine montrent un maximum à 250 nm. On peut donc suivre la réaction en enregistrant une série de spectres uv à intervalles réguliers. Nous avons utilisé l'adénosine-désaminase d'intestin de veau Boehringer sous forme d'une suspension de 2 mg/ml de tampon de phosphate d'ammonium 3,2 M (pH = 6) d'activité spécifique de 200 U/mg. On ajoute 0,1 ml d'une solution d'enzyme (1,0 U/ml) à 2,8 ml d'une solution 10^{-4} M de (52) dans un tampon phosphate de potassium 0,05 M (pH = 7,5). La réaction est

suivie à 37° par enregistrement des spectres uv entre 200 et 300 nm toutes les deux minutes. (52) n'est pas substrat de cette enzyme et aucune désamination n'a lieu même après plusieurs heures et pour une concentration d'enzyme 25 fois supérieure à celle utilisée habituellement. Fig. 15.

Après étude de la désamination enzymatique d'un nombre élevé de nucléosides, Bloch et al. /116/ ainsi que Walton et al. /117/ ont proposé certaines règles régissant les relations structure-activité : la présence d'un groupement hydroxyle en C-5' est indispensable alors que les hydroxyles en C-2' et C-3' ne le sont pas. La C-méthyl-3'-adénosine n'est pas désaminable. D'autre part il a été antérieurement établi que pour les apionucléosides, la configuration en C-3' conditionnait leur aptitude à être désaminés. Ainsi l'isomère érythro n'est pas désaminable contrairement à son épimère thréo /114/.

On peut donc proposer la règle provisoire suivante, lorsque C-3' est hybridé sp^3 , un chaînon monocarboné n'interdit la désamination que s'il est situé en cis par rapport à la base, lorsque C-3' est hybridé sp^2 la réaction peut être empêchée par un groupement méthylidénique substitué. On ne peut cependant pas déterminer si l'inaptitude de certains de ces produits à être désaminés provient d'une interaction stérique défavorable du chaînon ramifié avec l'enzyme ou de la modification induite par ce chaînon de la position de l'équilibre conformationnel au niveau de la liaison C-4'-C-5'.

Nous avons également effectués quelques essais d'inhibition de croissance de bactéries cultivées sur milieu solide. Les souches ont été fournies par le Professeur L. Caro du département de biochimie de l'université et les expériences de bactériologie effectuées par M. Joachim Frey.

Les bactéries soumises à des essais d'inhibition de croissance étaient au nombre de quatre, toutes Gram⁻, et dont une

contenait un facteur de résistance plasmique Hfr.

Essais bactériologiques

<u>n°</u>	<u>souche</u>
	<u>Escherichia Coli</u>
0129	K12 F ⁻
Hfr 33 Mut 26	K12 R ⁺ contenant le plasmide R 100-1 (fi ⁻ Sm ^r Cm ^r Tc ^r Sa ^r)
467	C F ⁻
	<u>Salmonella tiphymurium</u>
	LT2 (David Botstein MIT)

Sur milieu solide L agar (lennox, 1955) avec 20 µg/ml de thymine et 250 µg/ml de (52), la croissance des bactéries précitées est totalement inhibée lorsque celles-ci sont ajoutées sous forme d'une goutte contenant 10⁵ à 10⁸ bactéries. La limite d'inhibition a été déterminée sur E. Coli K12 F⁻ et se situe aux alentours de 50 µg/ml.

Un dosage du mercure a montré que la solution utilisée lors de la désamination en contenait moins de 0,5 10⁻² ppm.

9. PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales : voir p. 40

3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofurannose (43)

On dispose dans un ballon sous agitation 13,9 g (42,7 mmoles) de (3) et 500 ml d'un mélange 50 % méthanol-HCl 0,01 N. On chauffe à 60°, après 3 h la réaction est terminée, on neutralise par NaOH 1 N jusqu'à pH 7-8. On évapore les solvants, reprend avec 200 ml d'eau et extrait une première fois avec 100 ml d'éth. de pétrole pour enlever le produit de départ non consommé, et ensuite par 8 x 70 ml d'acétate d'éthyle. On sèche, évapore le solvant et recueille 11,7 g de (43). Recrystallisation dans éther-hexane.

Rendement : 96 %.

F : 122 - 123°

$[\alpha]_D^{24} +152,2$ (c 0,95 chloroforme)

ccm : Rf 0,44 (solvant 4)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 235 (100)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3280 (OH) 1640 (C=C) 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (90 MHz) : τ 4,05 (d, 1p, J_{1,2} 4,6 Hz, H-1) 4,81 (dd, 1p, J_{2,4} 1,5 Hz, H-2) 4,93 (dd, 1p, J_{4,5} 3,5 Hz, H-4) 5,92 (m, 1p, J_{5,OH} 0,9 Hz, H-5) 6,28 à 6,5 (massif, 2p, J_{6a,OH} 0,7 Hz, H₂-6) 7,05 (d, 1p, OH(5)) 7,7 (dd, 1p, J_{6b,OH} 0,7 Hz, OH(6)) 8,52 (s, 2 x 3p, CMe₂)

sm : 165 (100), 166 (96,64), 167 (68,9), 223 (61,34), 168 (58,82), 137 (42,02), 59 (42,02) ... 269 (16,9)(M⁺-Me)

271 (12,61)(M⁺-Me), 273 (1,68)(M⁺-Me)

anal. : (285,13) calc. C 42,13 H 4,95 Cl 24,87

C₁₀H₁₄Cl₂O₅ trouvé 42,21 5,00 25,03

3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-

érythro-pentodialdo-1,4-furannose (44)

11,7 g (41 mmoles) de (43) sont dissous dans 200 ml d'eau auxquels on ajoute 8,75 g (41 mmoles) de métaperiodate de sodium. Le pH est ajusté à 6-6,5 avec NaOH 1 N et le mélange agité pendant une heure en maintenant le pH à cette valeur. Après extraction avec 4 x 50 ml d'acétate d'éthyle, on sèche sur MgSO₄, filtre, évapore le solvant et recueille 11,1 g de (44) sous forme de sirop.

Rendement brut : 100 %.

Ce produit est utilisé sans purification ultérieure dans le stade suivant.

3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-

érythro-pentofurannose (45)

11,1 g de (44) bruts sont dissous dans 100 ml d'un mélange 50 % eau/méthanol. On ajoute 3,04 g de NaBH₄ (80 mmoles) dissous dans 100 ml d'eau froide. La solution est agitée pendant 5 h, neutralisée avec CH₃COOH et le méthanol évaporé. On extrait avec 5 x 50 ml d'acétate d'éthyle, sèche, concentre et recueille 9,7 g de (45). Recristallisation dans éther-hexane. Rendement : 95 %.

F : 92-94°

$[\alpha]_D^{24} + 199,1$ (c 0,9 chloroforme)

ccm : Rf 0,5 (solvant 3)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 217 (4480)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3480 (OH) 1655 (C=C) 1390 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (90 MHz) : τ 4,03 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,2 Hz, H-1) 4,85 (dd, 1p, $J_{2,4}$ 1,7 Hz, H-2) 5,05 (ddd, 1p, $J_{4,5a}$ 2,8 Hz, $J_{4,5b}$ 2,8 Hz, H-4) 6,14 (ddd, 1p, $J_{5a,OH}$ 0,7 Hz, H_a -5) 6,18 (ddd, 1p, $J_{5b,OH}$ 0,7 Hz, H_b -5) 7,95 (dd, 1p, OH) 8,51 et 8,55 (2s, 2 x 3p, CMe₂)

sm : 165 (100), 223 (93,75), 43 (71,88), 167 (68,75), 225 (62,5), 137 (59,38), 109 (49,38) ... 239 (30,63)(M⁺-Me), 241 (20,63)(M⁺-Me), 243 (4,38)(M⁺-Me)

anal. : (225,10) calc. C 42,38 H 4,74 Cl 27,80

C₉H₁₂Cl₂O₄ trouvé 42,55 4,89 27,66

5-O-benzoyl-3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-1,2-O-

isopropylidène- α -D-érythro-pentofurannose (46)

8,9 g (34,8 mmoles) de (45) sont placés dans un ballon sous couverture d'azote muni d'un agitateur, d'un réfrigérant, d'une ampoule à robinet et dissous dans 70 ml de pyridine. On ajoute goutte à goutte à froid 6,44 ml (56 mmoles) de chlorure de benzoyle pendant une heure. Le mélange est agité 5 h à température ambiante. Après adjonction de quelques gouttes d'eau il est versé sur 300 ml d'une solution saturée de NaHCO₃. Après 30 min. on extrait par 4 x 50 ml de chloroforme, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant. Les dernières

traces de pyridine sont enlevées par coévaporation au toluène.
On obtient 11,6 g de (46). Recristallisation dans l'hexane.
Rendement : 92,5 %.

F : 50,7-52°

$[\alpha]_D^{24} +187^\circ$ (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,67 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 222 (4343)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1710 (C=O) 1640 (C=C) 1382 et 1373 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (90 MHz) : τ 1,95 à 2,1 et 2,3 à 2,55 (2 massifs, 5p, Ph)

3,95 (d, 1p, J_{1,2} 4,1 Hz, H-1) 4,7 à 4,85 (massif, 2p,

J_{2,4} 1,8 Hz, H-2 et H-4) 5,35 (dd, 1p, J_{4,5a} 3,5 Hz,

J_{5a,5b} 11,5 Hz, H_a-5) 5,5 (dd, 1p, J_{4,5b} 2,7 Hz, H_b-5)

8,49 et 8,53 (2s, 2 x 3p, CMe₂)

sm : 105 (100), 223 (26,67), 165 (21,43), 225 (19,05), 77

(16,67), 167 (14,29), 236 (9,52) ... 358 (0,71)(M⁺), 360

(0,48)(M⁺), 362 (0,07)(M⁺)

anal. : (359,21) calc. C 53,50 H 4,49 Cl 19,74

C₁₆H₁₆Cl₂O₅ trouvé 53,65 4,49 19,89

5-O-benzoyl-3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy- α et β -D-

érythro-pentofurannoses (47) et (48)

11,6 g (32,3 mmoles) de (46) sont dissous dans un mélange 50 % méthanol/HCl 0,01 N et chauffés à reflux pendant environ 4 h. La réaction est suivie par ccm. Après neutralisation avec NaOH 1 N on évapore le méthanol et extrait avec 8 x 100 ml d'acétate d'éthyle, les extraits réunis sont sé-

chés (MgSO_4) et concentrés. On recueille 9,2 g de sirop.

Rendement : 89,3 %.

Les deux anomères ne sont pas séparés et directement utilisés dans le stade suivant.

1,2-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-

α -D-érythro-pentofurannose (49)

9,2 g du mélange brut de (47) et (48) sont placés avec 70 ml de pyridine dans un ballon sous azote. On ajoute goutte à goutte à froid 13,2 g (0,15 mole) d'anhydride acétique. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 24 h puis est versé sur 300 ml d'eau glacée et extrait avec 4 x 50 ml de chloroforme, séché (MgSO_4) et concentré. Les traces de pyridine sont enlevées par coévaporation au toluène. Après chromatographie sur colonne de SiO_2 (500 g) on recueille 10,6 g d'un mélange de (49) et (50).

Rendement : 91,3 %.

Les deux anomères sont séparés par cristallisation de l'anomère β et chromatographie préparative sur couche épaisse.

sirop

$[\alpha]_D^{21} +78,55^\circ$ (c 1,1 chloroforme)

cm : Rf 0,4 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 223 (6700)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1740 (C=O) 1650, 1455 et 1375 cm^{-1}

rmn (90 MHz) : τ 1,9 à 2,05 et 2,35 à 2,65 (2m, 5p, Ph) 3,5

(d, 1p, $J_{1,2}$ 4,8 Hz, H-1) 3,97 (dd, 1p, $J_{2,4}$ 2,1 Hz, H-2)

4,82 (ddd, 1p, $J_{4,5a}$ 3,0 Hz, $J_{4,5b}$ 3,0 Hz, H-4) 5,32 (d,

2p, H_2 -5) 7,89 (s, 6p, OAc)

sm : 105 (100), 43 (30,65), 208 (8,06), 280 (6,45), 150 (6,13)

100 (5,65), 210 (5,65) ... 343 (2,1)(M⁺-OAc), 345 (0,89)
(M⁺-OAc), 347 (0,32)(M⁺-OAc)

anal. : (403,22) calc. C 50,64 H 4,00 Cl 17,58

C₁₇H₁₆O₇Cl₂ trouvé 50,79 4,17 17,62

1,2-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-
β-D-érythro-pentofurannose (50)

Obtenu comme décrit ci-dessus.

F : 114,8-115,8

$[\alpha]_D^{24}$ -24,5° (c 0,95 chloroforme)

ccm : Rf 0,47 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 220 (5018)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1735 (C=O) 1265, 1245, 1215 cm⁻¹

rmn (90 MHz) : τ 1,88 à 2,05 et 2,4 à 2,65 (2m, 5p, Ph) 3,8

(d, 1p, J_{1,2} 0,4 Hz, H-1) 4,17 (dd, 1p, J_{2,4} 1,6 Hz, H-2)
4,75 (ddd, 1p, J_{4,5a} 3,0 Hz, J_{4,5b} 6,8 Hz, H-4) 5,22 (dd,
1p, J_{5a,5b} 13,5 Hz, H_a-5) 5,4 (dd, 1p, H_b-5) 7,85 et 8,0
(2s, 2 x 3p, OAc)

sm : 43 (100), 105 (96,67), 83 (41,67), 150 (33,33), 85 (28,33)

267 (23,33), 152 (23,0) ... 343 (6,33)(M⁺-OAc) 345 (3,67)

(M⁺-OAc), 347 (1,0)(M⁺-OAc)

anal. : (403,22) calc. C 50,64 H 4,00 Cl 17,58

C₁₇H₁₆Cl₂O₇ trouvé 50,44 4,01 17,75

2'-O-acétyl-5'-O-benzoyl-3'-C-dichlorométhylidène-3'-désoxy-
N-benzoyl-adénosine (51)

A une solution de 1,209 g (3 mmoles) d'un mélange de (49) et (50) dans 60 ml d'éther sec refroidi à 0° et saturé par HCl, on ajoute 2 ml de chlorure d'acétyle. La solution est maintenue trois jours à 4° dans un ballon bien fermé. L'éther est ensuite évaporé à l'abri de l'humidité et les traces d'acide acétique sont enlevées par coévaporation avec 2 x 5 ml de benzène sec. Le sirop obtenu légèrement coloré est immédiatement utilisé pour la condensation.

On place dans un ballon sous azote 1,41 g (3 mmoles) de chloromercuri-6-benzamidopurine /118/, 1,6 g de célite et 180 ml de xylène sec. 25 ml de xylène sont distillés pour enlever les traces d'eau. Après addition d'une solution du chlorure précédent dans 25 ml de xylène, le mélange est reflué pendant 3 h. La solution chaude est ensuite filtrée et lavée avec 50 ml de chloroforme chaud, concentrée et reprise par 25 ml de chloroforme. La solution chloroformique est lavée par 20 ml d'une solution aqueuse de KI à 30 % puis par 20 ml d'eau. Les phases aqueuses sont lavées avec 10 ml de CHCl_3 , les extraits chloroformiques séchés sur MgSO_4 et concentrés. Poids obtenu, 1,49 g. Un échantillon analytique est obtenu par ccp dans l'acétate d'éthyle.

Rendement : 85 %.

F : 50-55° (poudre jaune amorphe)

$[\alpha]_D^{22}$ -19,9° (c 0,95 chloroforme)

ccm : Rf 0,8 (solvant 5)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 210 (18870) 225 (19102) 277,5 (15608)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300 (NH) 1710 (C=O) 1640, 1605, 1581 (purine)

1450, 1270. cm^{-1} .

rmn (90 MHz) : τ 0,77 (s él, 1p, NH) 1,29 (s, 1p, H-2) 1,87 (s, 1p, H-8) 1,9 à 2,1 et 2,3 à 2,6 (2m, 10p, Ph) 3,15 (dd, 1p, $J_{1',2'}$ 4,3 Hz, $J_{2',4'}$ 2,0 Hz, H-2') 3,79 (d, 1p, H-1') 4,62 (ddd, 1p, $J_{4',5'a}$ 2,4 Hz, $J_{4',5'b}$ 5,7 Hz, H-4') 5,07 (dd, 1p, $J_{5'a,5'b}$ 12,8 Hz, Ha-5') 5,33 (dd, 1p, H_b-5') 7,82 (s, 3p, OAc)

sm : 105 (100), 77 (29,51), 240 (11,31), 178 (10,98), 210 (8,2), 180 (7,7), 343 (7,54), 581 (1,31)(M⁺), 583 (0,82)(M⁺), 585 (0,33)(M⁺).

anal. : (582,40) calc. C 55,68 H 3,63 Cl 12,17 N 12,02

C₂₇H₂₁O₆Cl₂N₅ trouvé 55,67 3,79 12,48 11,97

3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-adénosine (52)

582 mg (1 mmole) de (51) sont placés dans un ballon sous couverture d'azote auxquels on ajoute 10 ml de méthanol anhydre. Après dissolution on ajoute encore 10 ml d'une solution de MeONa 0,1 N dans le méthanol. On chauffe à reflux pendant 30 min., laisse refroidir et neutralise avec CH₃COOH 10 %, évapore à sec et reprend avec quelques ml d'eau à chaud, enlève les quelques gouttes d'huile qui se détachent et filtre. On laisse cristalliser, filtre et lave avec H₂O. Après séchage on obtient 198 mg de cristaux en aiguilles.
Rendement : 60 %.

F : 137,4-138° transition à 122-123°

$[\alpha]_D^{21}$ +16,5° (c 1,12 éthanol)

ccm : Rf 0,55 (solvant 6)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 217 (18756) 258 (12700)

ir : ν $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 3315 (NH) 3190 (OH) 1635, 1495, 1475, 1422, 1085 cm^{-1}

rmn (90 MHz) : τ 1,63 (s, 1p, H-2) 1,84 (s, 1p, H-8) 2,63
(s ϵ l, 2p, NH_2) 4,06 (d, 1p, $J_{1',2'}$ 6,4 Hz, H-1') 4,69
(dd, 1p, $J_{2',4'}$ 1,8 Hz, H-2') 5,09 (ddd, 1p, $J_{4',5'a}$ ~1,8
Hz, $J_{4',5'b}$ ~1,8 Hz, H-4') 6,01 (dd, 1p, $J_{5'a,5'b}$ 13 Hz,
 H_a -5') 6,21 (dd, 1p, H_b -5') 6,61 (s ϵ l, 2p, OH)

sm : 136 (100), 135 (54,43), 164 (31,65) 108 (15,19) 301 (11)
303 (8,86), 331 (5,95)(M^+), 148 (4,94) ... 333 (3,54)(M^+)
335 (0,63)(M^+).

anal. (332,15) calc. C 39,78 H 3,34 Cl 21,35 N 21,09

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}_2\text{N}_5$ trouvé 39,72 3,43 21,30 20,98

3-C-dichlorométhylidène-3-désoxy-5'-O-tosyl-adénosine (53)

On dissout à 0° dans un ml de pyridine 67 mg (0,2 mmole) de (52). On ajoute 78 mg (0,4 mmole) de chlorure de tosylo, agite 2 h à 0° et laisse reposer 15 h. On jette ensuite le mélange dans 10 ml d'eau glacée et extrait avec 3 x 5 ml de chloroforme. Les extraits chloroformiques sont lavés avec une solution de NaHCO_3 saturée puis avec de l'eau, séchés (MgSO_4) et concentrés. On recueille 64,2 mg de cristaux.

Rendement : 66 %.

F : $70-72^\circ$

ccm : Rf 0,6 (solvant 7)

uv : λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 260 (9320) 212 (14590)

ir : ν $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 1640 et 1590 (C=O, C=C) 1370 et 1180 (SO_2) cm^{-1}

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}_2\text{S}$ (486,34)

Tosylate de cyclo-3,5'-adénosine (54)

44,6 mg (0,09 mmole) de (53) sont chauffés à reflux pendant une nuit dans 5 ml d'éthanol. On concentre ensuite à un ml et ajoute quelques ml d'éther jusqu'à formation d'un précipité blanc. Ce produit, très hygroscopique n'est pas isolé sous forme cristalline.

ccm : Rf 0,065 (solvant 7)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 269,5 (9190) 214 (14050)

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}_2\text{S}$ (486,34)

3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofurannose (55)

On dispose dans un ballon avec agitation 23,3 g (78 mmoles) de (25) et 1 lt d'un mélange 50 % méthanol/HCl 0,01 N. On chauffe à 60° et suit la réaction par chromatographie. Après 3 h environ celle-ci est terminée, on neutralise avec NaOH 1 N jusqu'au pH 7-8, évapore et reprend avec 300 ml d'eau. On extrait une première fois avec 2 x 150 ml d'éther de pétrole le produit de départ restant et ensuite par 8 x 150 ml d'acétate d'éthyle. On évapore et recueille 16,15 g de produit cristallin. Recristallisation dans chloroforme-hexane. Rendement : 80,3 %.

F : 67,5-68,5°

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +115,3$ (c 0,7 chloroforme)

ccm : Rf 0,35 (solvant 4)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 206 (26)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3400 (OH) 1770 (C=C) 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H , 90 MHz) : τ 4,09 (dd, 1p, $J_{1,2}$ 4,4 Hz, $J_{1,\text{Ft}}$ 1,1 Hz
H-1) 4,72 (dddd, 1p, $J_{2,4}$ 1,0 Hz, $J_{2,\text{Fc}}$ 1,5 Hz, $J_{2,\text{Ft}}$ 2,5
Hz, H-2) 5,04 (ddd, 1p, $J_{4,5}$ 3,2 Hz, $J_{4,\text{F}}$ 3,2 Hz, H-4)
6,1 (ddd, 1p, $J_{5,6a}$ 3,2 Hz, $J_{5,6b}$ 3,2 Hz, H-5) 6,25 à 6,5
(m, 2p, H₂-6) 6,8(s, 2p, OH) 8,51 et 8,6 (2s, 2 x 3p, CMe₂)

rmn (^{19}F , 84,6 MHz) : δ 78,1 (ddd, 1F, J_{FcFt} 40,8 Hz, F_c-3')
81,5 (d él, 1F, F_t-3')

sm : 191 (100), 133 (71,43), 223 (34,3), 43 (25,7), 157 (22,86)
59 (22,57), 105 (14,57), 173 (13,43), 134 (12,29), 77
(8,57), 237 (5,71)(M⁺-Me)

anal. : (252,22) calc. C 47,62 H 5,60 F 15,07

C₁₀H₁₄F₂O₅ trouvé 47,57 5,77 15,20

3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-1,2-O-isopropylidène- α -D-
érythro-pentodialdo-1,4-furannose (56)

15,13 g (60 mmoles) de (55) sont dissous dans 300 ml
d'eau auxquels on ajoute 12,82 g (60 mmoles) de NaIO₄. On
ajuste le pH à 5,5-6,5 avec NaOH 0,5 N et la solution est
agitée pendant une heure en maintenant le pH à sa valeur ini-
tiale. On extrait ensuite avec 4 x 50 ml d'acétate d'éthyle,
sèche sur sulfate de magnésium, traite au charbon actif, filtre
et évapore le solvant. On recueille 14,34 g de sirop. Après
distillation (140-150°/10⁻³ Torr) on obtient 11,73 g d'aldé-
hyde. Rendement : 89 %.

Le sirop brut peut être utilisé pour la réduction au boro-
hydrure de sodium.

sirop

$[\alpha]_D^{21} +142,7^\circ$ (c 1,17 chloroforme)

ccm : Rf 0,6 (solvant 3)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1770 (C=C) 1740 (C=O) 1388 et 1378 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H, 90 MHz) : τ 0,55 (dd, 1p, J_{4,5} 2,2 Hz, J_{5,Ft} 2,2 Hz, H-5) 3,96 (dd, 1p, J_{1,2} 4,2 Hz, J_{1,Ft} 0,8 Hz, H-1) 4,76 (m, 1p, J_{2,4} 1,2 Hz, J_{2,Fc} 2,0 Hz, J_{2,Ft} 0,9 Hz, H-2) 4,85 (m, 1p, J_{4,Fc} 4,0 Hz, J_{4,Ft} 3,6 Hz, H-4) 8,47 et 8,57 (2s, 2 x 3p, CMe₂)

rmn (¹⁹F, 84,6 MHz) : δ 81,1 (dd, 1F, J_{Fc,Ft} 33,0 Hz, F_c-3') 82,4 (m, 1F, F_t-3')

sm : 43 (100), 133 (66,67), 191 (66,67), 77 (37,04), 105 (37,04), 59 (22,2), 205 (22,2)(M⁺-Me), 117 (14,8), 51 (11,1), 57 (7,4)

anal. : (220,17) calc. C 49,10 H 4,58 F 17,26

C₉H₁₀F₂O₄ trouvé 48,98 4,82 17,05

3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-1,2-O-isopropylidène- α -D-érythro-pentofurannose (57)

On dissout 11,73 g de (56) (53 mmoles) dans 150 ml d'un mélange 50 % méthanol-eau, auxquels on ajoute 4,57 g (120 mmoles) de NaBH₄ dissous dans 150 ml d'eau froide. Après 4 h on neutralise avec CH₃COOH 20 %, évapore le méthanol, extrait avec 6 x 50 ml de chloroforme, sèche sur MgSO₄, filtre et concentre. On recueille 12,74 g de sirop brut qui fournit après chromatographie sur colonne sèche 11,3 g de (57). Rendement : 95,4 %.

sirop

$[\alpha]_D^{28} +138,3^{\circ}$ (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 3)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 219 (187)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 3490 (OH) 1765 (C=C) 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H , 90 MHz) : τ 4,08 (dd, 1p, $J_{1,2}$ 4,3 Hz, $J_{\text{Ft},1}$ 10,8 Hz, H-1) 4,75 (dddd, 1p, $J_{2,4}$ 10,5 Hz, $J_{\text{Fc},2}$ 1,5 Hz, $J_{\text{Ft},2}$ 10,5 Hz, H-2) 5,06 (m, 1p, $J_{4,5a}$ 2,2 Hz, $J_{4,5b}$ 4,0 Hz, $J_{\text{Fc},4}$ 4,06 Hz, $J_{\text{Ft},4}$ 2,9 Hz, H-4) 6,05 (dd, 1p, $J_{5a,5b}$ 12,3 Hz, H_a -5) 6,35 (dd, 1p, H_b -5) 6,93 (s él, 1p, OH) 8,5 et 8,6 (2s, 2 x 3p, CMe_2)

rmn (^{19}F , 84,6 MHz) : δ 77,4 (ddd, 1F, $J_{\text{Fc},\text{Ft}}$ 42,3 Hz, F_c -3') 78,4 (m, 1F, F_t -3')

sm : 191 (100), 43 (76,2), 59 (38), 207 (33,33) ($\text{M}^+ - \text{Me}$) 105 (28,57), 77 (21,43), 193 (14,2), 99 (12,86), 133 (11,9) 192 (10,48)

anal. : (222,19) calc. C 48,65 H 5,44 F 17,10

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_4$ trouvé 48,60 5,68 16,90

5-O-benzoyl-3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-1,2-O-

isopropylidène- α -D-érythro-pentofurannose (58)

A 11,1 g (50 mmoles) de (57) dissous dans 110 ml de pyridine refroidie à 0° dans un bain de glace, on ajoute goutte à goutte pendant une heure 10,12 ml (88 mmoles) de chlorure de benzoyle et on agite pendant 5 h sous azote. Après avoir ajouté un ml d'eau, le mélange est versé sur 300 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 . Après 30 min. on extrait avec 4 x 50 ml de chloroforme, sèche (MgSO_4) et

évapore le solvant, on coévapore au toluène jusqu'à disparition des dernières traces de pyridine et recueille après chromatographie sur colonne sèche 15,03 g de sirop.

Rendement : 92 %.

sirop

$|\alpha|_D^{28} +71,1^\circ$ (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,6 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 232 (3560) 271 (1365)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1765 (C=O) 1720 (C=C) 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H , 90 MHz) : τ 1,85 à 2,08 et 2,2 à 2,7 (2m, 5p, Ph)

4,02 (dd, 1p, $J_{1,2}$ 4,2 Hz, $J_{\text{Fc},1}$ 0,8 Hz, H-1) 4,6 à 4,85 (m, 2p, H-2 et H-4) 5,38 (dd, 1p, $J_{4,5a}$ 2,8 Hz, $J_{5a,5b}$ 12,2 Hz, H_a -5) 5,61 (dd, 1p, $J_{4,5b}$ 12,2 Hz, H_b -5) 8,47 et 8,57 (2s, 2 x 3p, CMe_2)

rmn (^{19}F , 84,6 MHz) : δ 78,6 (ddd, 1F, $J_{\text{Fc},\text{Ft}}$ 35,8 Hz, $J_{2,\text{Fc}}$ 2,1 Hz, $J_{4,\text{Fc}}$ 3,6 Hz, F_c -3') 80,1 (2m, 1F, $J_{2,\text{Ft}}$ 0,8 Hz, $J_{4,\text{Ft}}$ 2,5 Hz, $J_{5b,\text{Ft}}$ 0,8, F_t -3')

sm : 105 (100), 191 (66,67), 133 (63,64), 77 (13,33), 173 (10,38), 298 (8,48), 204 (8,18), 106 (6,67) ... 311 (2,42)(M^+-Me), 326 (0,61)(M^+)

anal. : (326,30) calc. C 58,90 H 4,94 F 11,64

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_5$ trouvé 59,09 5,11 11,50

5-O-benzoyl-3-désoxy-3-C-difluorométhylidène- α et β -D-
érythro-pentofurannoses (59) et (60)

15,03 g (46,06 mmoles) de (58) sont chauffés à reflux dans 800 ml d'un mélange 50 % méthanol-HCl 0,01 N pendant 30 h. La réaction est suivie par chromatographie. A la fin de la réaction après neutralisation avec NaOH 0,5 N, on évapore le méthanol, extrait avec 6 x 50 ml d'acétate d'éthyle, sèche sur MgSO_4 et évapore. On obtient 12,6 g de sirop. Rendement : 96 %.

Ce produit brut est utilisé tel quel dans le stade suivant.

1,2-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-
 α -D-érythro-pentofurannose (61)

12,6 g du mélange brut de (59) et (60) sont placés dans un ballon sous azote avec 100 ml de pyridine, auxquels on ajoute 20,4 g (200 mmoles) d'anhydride acétique goutte à goutte à 0°. On laisse agiter 48 h, verse le mélange dans 400 ml d'eau glacée et extrait avec 4 x 50 ml de chloroforme. Après séchage (MgSO_4) et évaporation du solvant on obtient 12,9 g de sirop brut qui est chromatographié sur colonne sèche (500 g de SiO_2) et fournit 9,8 g d'un mélange de (59) et (60). Rendement : 60 %.

L'anomère β solide est séparé par cristallisation dans éther-hexane. L'anomère α contenu dans les eaux-mères n'a pu être obtenu sous forme pure ni par ccm, ni par cll.

sirop

ccm : Rf 0,48 (solvant 1)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1750 et 1720 cm^{-1} (C=O et C=C)

rmn (^1H , 90 MHz) : τ 1,95 à 2,05 et 2,3 à 2,7 (2m, 5p, pH)

3,49 (dd, 1p, $J_{1,2}$ 4,8 Hz, $J_{1,\text{Ft}}$ 2,3 Hz, H-1) 4,05

(dddd, 1p, $J_{2,4}$ 1,8 Hz, $J_{2,\text{Fc}}$ 4,8 Hz, $J_{2,\text{Ft}}$ 4,8 Hz, H-2)

4,8 (m, 1p, H-4) 5,38 (dd, 1p, $J_{4,5a}$ 2,8 Hz, $J_{5a,5b}$ 12,1

Hz, H_a -5) 5,59 (dd, 1p, $J_{4,5b}$ 4,7 Hz, H_b -5) 7,9 (s, 6p,

OAc)

rmn (^{19}F , 84,6 MHz) : δ 76,5 (ddd, 1F, $J_{\text{Fc},\text{Ft}}$ 46,5 Hz, F_c -3')

81,9 (m, 1F, F_t -3')

sm : 105 (100), 175 (23,1), 43 (20,77), 77 (18,85), 176 (13,46)

188 (9,23), 311 (8,1)(M^+ -OAc), 146 (7,31), 106 (7,12)

268 (4,81)

anal. (370,31) calc. C 55,14 H 4,36 F 10,26

$C_{17}H_{16}O_7F_2$ trouvé 55,21 4,53 10,04

1,2-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-désoxy-3-C-difluorométhylidène-

β -D-érythro-pentofurannose (62)

Obtenu comme décrit ci-dessus pour (61)

F : 95-97°

$[\alpha]_D^{28}$ -12,4° (c 1,1 chloroforme)

cem : Rf 0,48 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 220 (5184) 227,5 (6248) 271 (2777)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1740 cm^{-1} (C=O et C=C)

rmn (^1H , 90 MHz) : τ 1,88 à 2,05 et 2,3 à 2,75 (2m, 5p, Ph)

3,78 (d, 1p, $J_{1,2}$ 1,5 Hz, H-1) 4,16 (dd, 1p, $J_{2,\text{F}}$ 1,9 Hz,

H-2) 4,73 (m, 1p, $J_{4,5a}$ 4,0 Hz, $J_{4,5b}$ 6,5 Hz, $J_{4,\text{F}}$ 3,7 Hz,

H-4) 5,38 (dd, 1p, $J_{5a,5b}$ 11,3 Hz, H_a-5) 5,55 (dd, 1p,
H_b-5) 7,89 et 8,03 (2s, 2 x 3p, OAc)
rmn (^{19}F , 84,6 MHz) : δ 81,2 (m, 1F, $J_{\text{Fc},\text{Ft}}$ 33,8 Hz, F_c-3')
82,3 (ddd, 1F, F_t-3')
sm : 43 (100), 83 (74,63), 85 (47,76), 105 (43,28), 188
(32,84), 175 (23,88), 176 (20,9), 146 (16,42), 47 (14,9)
311 (2,24)(M⁺-OAc)
anal. : (370,31) calc. C 55,14 H 4,36 F 10,26
C₁₇H₁₆F₂O₇ trouvé 55,01 4,64 10,20

2'-O-acétyl-5'-O-benzoyl-3'-désoxy-3'-C-difluorométhylidène-
N-benzoyl-adénosine (63)

A une solution de 2,22 g (6 mmoles) d'un mélange de (61) et (62) dans 100 ml d'éther sec saturé en HCl à 0°, on ajoute 3 ml de chlorure d'acétyle. On laisse reposer le mélange pendant trois jours à 4°C. La solution est ensuite évaporée à l'abri de l'humidité et les traces d'acide acétique enlevées par coévaporation au benzène (3 x 5 ml). Le chlorure obtenu est immédiatement utilisé pour la condensation.

On place dans un ballon sous azote 2,82 g (6 mmoles) de chloromercuri-6-benzamidopurine /118/, 3 g de célite et 300 ml de xylène. On distille 30 ml de xylène et ajoute le chlorure précédent dissous dans 30 ml de xylène. Le mélange est agité et chauffé à reflux pendant 2 h. La solution chaude est ensuite filtrée et la célite lavée avec 100 ml de chloroforme chaud. Le filtrat est concentré, repris avec 50 ml de chloroforme et lavé avec 50 ml de KI aqueux à 30 % et 50 ml d'eau.

Les phases aqueuses réunies sont lavées avec 30 ml de chloroforme. Les phases chloroformiques réunies, séchées (MgSO_4) sont concentrées et fournissent 2,3 g d'un solide jaune, qui purifié par ccp, donne 1,82 g de (63).

Rendement : 55 %.

F : 67-69° (solide vitreux)

$[\alpha]_D^{25} +3,3^\circ$ (c 0,97 chloroforme)

ccm : Rf 0,65 (solvant 5)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 228 (10330) 278 (9670) 210 (7693)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300 (NH) 1780 (C=C) 1715 (C=O) 1605 et 1570

(purine) 1275 cm^{-1} .

rmn (^1H , 90 MHz) : τ 1,28 (s, 1p, H-2) 1,88 (s, 1p, H-8) 1,8 à 2,15 et 2,35 à 2,65 (2m, 11p, pH et NH) 3,21 (m, 1p, $J_{1,2}$ 3,2 Hz, H-2') 3,79 (d, 1p, H-1') 4,63 (m, 1p, $J_{4',5'a}$ 3,0 Hz, $J_{4',5'b}$ 4,8 Hz, H-4') 5,15 (dd él, 1p, $J_{5'a,5'b}$ 12,3 Hz, H_a -5') 5,48 (dd él, 1p, H_b -5') 7,85 (s, 3p, OAc)

rmn (^{19}F , 84,6 MHz) : δ 81,4 (2m, 1F, $J_{\text{Fc},\text{Ft}}$ 36 Hz, F_c -3'') 82,0 (2m, 1F, F_t -3'')

sm : 137 (100), 77 (23,8), 43 (20), 124 (19,05), 62 (11,43), 106 (10,48), 60 (9,52), 127 (9,52), 57 (8,57) ... 549 (0,09)(M^+)

anal. : (549,50) calc. C 59,02 H 3,85 F 6,91 N 12,75

$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{F}_2\text{N}_5$ trouvé 59,13 4,03 7,05 12,71

RESUME ET CONCLUSION

Le but de ce travail était la synthèse de copules glucidiques portant à la fois un groupement méthylidénique exocyclique et un ou plusieurs atomes d'halogène. Au cours de ce travail, il est apparu qu'il serait intéressant de synthétiser tous les sucres portant un ou deux atomes d'halogène en C-3', afin de disposer d'une série complète et homogène de produits.

Pour la synthèse des composés méthylidéniques du chlore, du brome et de l'iode, présentée dans le chapitre 1, les techniques employées étaient relativement semblables, tous les composés ont été obtenus par réaction de Wittig sur les céto-sucres correspondants appartenant aux séries xylo et ribo-hexofurannoses. A l'exception des synthèses de (4) et (13) pour lesquels l'ylide a été formé par réaction entre la triphénylphosphine et le tétrabromométhane, dans tous les autres

cas, l'ylide a été obtenu par attaque électrophile d'un carbène sur la triphénylphosphine, et le carbène formé par décomposition thermique d'un organomercuriel du type ØHgCX_3 ou ØHgCHX_2 dans lesquels X est un atome d'halogène.

Si ces synthèses n'ont pas présenté trop de difficultés, il n'en a pas été de même pour celles conduisant aux composés fluorés qui ont nécessité d'aborder le problème d'une façon différente. Les méthodes de formation de difluorocarbènes sont restreintes et nécessitent des températures élevées, condition incompatible avec la fragilité des sucres utilisés. La formation de difluorocarbènes à partir d'un sel de phosphonium et réaction avec la triphénylphosphine pour former l'ylide difluoré a donné de bons résultats pour la préparation des difluoro-sucres (25) et (34).

Seuls les isomères en C-3' des sucres fluorochlorométhylidéniques ribo ont pu être séparés pas cgl préparative. Ils se sont également révélés être, ainsi que leurs analogues xylo, un excellent matériel de départ pour la préparation des sucres monofluorométhylidéniques ou deutérofluorométhylidéniques par arrachement d'un atome de chlore par l'hydruure de lithium-aluminium ou le deutériure de lithium-aluminium. La confrontation des valeurs des couplages à longue distance avec le fluor nous a permis de montrer que le mécanisme de cette réaction a lieu avec inversion de configuration.

L'étude conformationnelle de cette collection de composés a été entreprise au moyen de l'étude comparative des constantes de couplage et des déplacements chimiques en rmn du proton et du fluor. Nous avons ainsi pu déterminer que nos sucres adoptent des conformations voisines de ${}^1\text{T}_\text{O}$ - ${}^1\text{E}$ - ${}^1\text{T}_2$ suivant leur configuration cis-trans en C-3' ou endo-exo en C-4, à savoir une conformation ${}^1\text{T}_2$ pour les composés cis exo et ${}^1\text{T}_2$ - ${}^1\text{E}$ pour les trans exo, et ${}^1\text{T}_\text{O}$ - ${}^1\text{E}$ ou ${}^1\text{E}$ respectivement pour les cis et les trans ribo. La rmn du ${}^{13}\text{C}$ a confirmé les attributions de

configuration et de conformation déduites de la rmn du proton et du fluor.

Le difluoro-dialdéhydosucre (56) s'est montré être un excellent produit de départ pour la synthèse de radicaux libres iminonitroxydes et nitronylnitroxydes, composés très intéressants comme marqueurs à spin dont l'utilisation est en constant développement pour l'étude des phénomènes biologiques.

La synthèse de deux nucléosides portant à la fois une double liaison exocyclique et deux atomes de chlore ou de fluor est décrite dans la seconde partie de ce travail, c'est la première description de nucléosides halogénés dont la structure s'apparente à celle de la Décoyinine ou Angust-mycine A, antibiotique naturel dont l'activité biologique a été prouvée, ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle nos nucléosides sont des antibiotiques ou des agents anticancéreux potentiels. Le nucléoside dichlorométhylidénique (52) n'est pas substrat de l'adénosine-désaminase, même à une très forte concentration d'enzyme. Des essais biologiques effectués sur quatre souches de bactéries dont une porteuse d'un facteur de résistance plasmique à plusieurs antibiotiques ont montré que leur croissance était totalement inhibée pour une concentration de 250 µg/ml de (52).

La synthèse d'un 3,6-anhydro-sucre nous fournit un exemple de dérivé de nos sucres potentiellement utilisable comme antiinflammatoire. Les essais pharmacologiques sont en cours.

On constate à la fin de ce travail l'attrait que représente la synthèse d'une série homogène de composés dont les propriétés physico-chimiques peuvent facilement être comparées entre elles et donner lieu à d'utiles corrélations entre structure et propriétés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- /1/ H. Yüntsen, K. Ohkuma, Y. Ishii, H. Yonehara, J. Antibiotics (Tokyo) Ser. A, 9, 195 (1956)
- /2/ N. Tanaka, T. Nishimura, H. Yamaguchi, H. Umezawa, Antibiot. Chemo-therapy 9 419 (1959)
- /3/ J.R. Mc Carthy Jr, R.K. Robins, M.J. Robins, J. Am. Chem. Soc. 90 4993 - 4999 (1968)
- /4/ H. Hoeksema, G. Slomp, Tetrahedron Letters 27 1787-1795 (1964)
- /5/ R.J. Ferrier, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 24 199 (1969)
- /6/ L. Hough, R. Kahn, B.A. Otter, Adv. Chem. Ser. 74 120 (1968)
- /7/ J.M.J. Tronchet, E. Doelker, B. Baehler, Helv. Chim. Acta 52 308 (1969)
- /8/ J.M.J. Tronchet, J.M. Bourgeois, R. Graf, J. Tronchet, C.R. Acad. Sci. Paris Ser. C 269 420 (1969)
- /9/ A. Rosenthal, C. (Benzing) Nguyen, Tetrahedron Letters, 1967 2393
- /10/ R.S. Tipson, D. Horton, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 28 225 (1973)
- /11/ J.M.J. Tronchet, J.M. Bourgeois, D. Schwarzenbach, Carbohydr. Res. 28 129-134 (1973)
J.M.J. Tronchet, D. Schwarzenbach, Carbohydr. Res. 30 395-399 (1973)
J.M.J. Tronchet, D. Schwarzenbach, Carbohydr. Res. 38 320-324 (1974)
- /12/ J.M.J. Tronchet, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey, Carbohydr. Res. 46 9-17 (1976)
- /13/ J.M.J. Tronchet, J.M. Bourgeois, Helv. Chim. Acta 54 1718 (1971)
- /14/ J.M.J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le Hong, F. Perret, S. Jaccard-Thorndahl, J. Tronchet, J.M. Chalet, L. Faivre, C. Hausser, C. Sebastian, Helv. Chim. Acta 53 1484 (1970)
- /15/ J.M.J. Tronchet, J.M. Bourgeois, Y. Suard, Helv. Chim. Acta 55 2813 (1972)
- /16/ J.M.J. Tronchet, B. Gentile, J. Tronchet, Helv. Chim. Acta 58 1817-1821 (1975)

- /17/ J.M.J. Tronchet, D. Schwarzenbach, Eur. J. Med. Chem./Chim. Ther. 12 109 (1977)
- /18/ G. Wittig, G. Geissler, Ann. 580 44 (1953)
- /19/ P.S. Skell, A.Y. Garner, J. Am. Chem. Soc. 78 5430 (1956)
W.E. Doering, A.F. Hoffman, J. Am. Chem. Soc. 80 5274 (1958)
- /20/ A.J. Speciale, K.W. Ratts, J. Am. Chem. Soc. 82 1260 (1960) et 84 854 (1962)
- /21/ A. Rosenthal, M. Sprinzl, Can. J. Chem. 47 3941 (1969)
- /22/ D. Seyferth, S.O. Grim, T.O. Read, J. Am. Chem. Soc. 83 1617 (1961)
- /23/ C. Raulet, E. Levas, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971 2598
- /24/ G. Wittig, M. Schlosser, Chem. Ber. 94 1373 - 1383 (1961)
- /25/ J.S. Driscoll, D.W. Grisley, J.V. Pustinger, J.E. Harris, C.N. Matthews J. Org. Chem. 29 2427 (1964)
- /26/ D. Seyferth, Acc. Chem. Res. 5 65 - 74 (1972)
- /27/ D. Seyferth, H.D. Simmons, G. Singh, J. Organomet. Chem. 3 337-339 (1965)
- /28/ D. Seyferth, H.D. Simmons, J. Organomet. Chem. 6 306-315 (1966)
- /29/ T.J. Logan, Org. Synth. 46 98-101 (1966), coll. vol. V 969-972
- /30/ J.D. Swalen, C.A. Reilly, J. Chem. Phys. 37 21 (1962)
- /31/ J.F. Stoddart, Stereochemistry of Carbohydrates, Wiley-Interscience, New-York, (1971)
- /32/ E.W. Garbisch, J. Am. Chem. Soc. 86 5561 (1964)
- /33/ G.P. Newsoroff, S. Sternell, Tetrahedron Letters 58 6117 (1968)
- /34/ H. Rottendorf, S. Sternell, J.L. Wilmhurst, Aust. J. Chem. 18 1759 (1965)
- /35/ J.M.J. Tronchet, B. Baehler, Helv. Chim. Acta 54 546-553 (1971)
- /36/ J.M.J. Tronchet, F. Barbalat-Rey, J.M. Bourgeois, R. Graf, J. Tronchet, Helv. Chim. Acta 55 805-814 (1972)
- /37/ H.C. Beyermann, D.N. Reinhoudt, A. Sinnema, A. van Veen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 85 347-357 (1966)
- /38/ M. Barfield, J. Chem. Phys. 48 4463 (1968)
- /39/ D.J. Sardella, Chem. Commun. 1968 1613
- /40/ V.J. Kowalewski, Progress in NMR, 5 1 (1969)
Perkin-Elmer, NMR Quarterly 8 (June 1973)
- /41/ D.C. De Jongh, K. Biemann, J. Am. Chem. Soc. 86 67-74 (1964)
A. Buchs, A. Glangetas, Helv. Chim. Acta 57 1333-1340 (1974)
- /42/ W. Kirmse, Carbene Chemistry, Academic Press, New-York, 313-315 (1971)
- /43/ H.E. Simmons, R.D. Smith, J. Am. Chem. Soc. 81 4256-4264 (1959)

- /44/ O. Theander, *Acta Chem. Scand.* 18 2209 (1964)
J.M.J. Tronchet, J.M. Bourgeois, *Helv. Chim. Acta* 53 1463 (1970)
- /45/ J.M.J. Tronchet, J.M. Bourgeois, R. Graf, J. Tronchet, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, 269 420-423 (1969)
J.M.J. Tronchet, J.M. Bourgeois, *Helv. Chim. Acta* 53 1463 (1970)
- /46/ G. Wittig, M. Schlosser, *Chem. Ber.* 94 1373-1383 (1961)
- /47/ M. Prober, *J. Am. Chem. Soc.* 75 968 (1953)
- /48/ S.A. Fuqua, W.G. Ducan, R.M. Silverstein, *Tetrahedron Lett.* 1964 1461-1463
- /49/ S.A. Fuqua, W.G. Ducan, R.M. Silverstein, *J. Org. Chem.* 30 1027-1029 (1965)
- /50/ S.A. Fuqua, W.G. Ducan, R.M. Silverstein, *J. Org. Chem.* 30 2543-2545 (1965)
- /51/ R.C. Slagel, *Chem. Ind.* 1968 848-849
- /52/ V. Mark, *Tetrahedron Lett.* 42 3139-3144 (1964)
- /53/ D. Seyferth, S.P. Hopper, *J. Org. Chem.* 37 4070-4075 (1972)
- /54/ D. Seyferth, S.P. Hopper, K.V. Darragh, *J. Am. Chem. Soc.* 91 6536-6537 (1969)
- /55/ D. Seyferth, S.P. Hopper, G.J. Murphy, *J. Organomet. Chem.* 46 (2) 201 - 209 (1972)
- /56/ Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie, Band V/3* 145-171 (1962)
- /57/ D.J. Burton, D.G. Naeae, *J. Am. Chem. Soc.* 95 8467-8468 (1973)
- /58/ D.G. Naeae, D.J. Burton, *Synth. Commun.* 3 (3) 197-200 (1973)
- /59/ M. Schlosser, K.F. Christmann, *Synthesis* 1969 75-76
- /60/ M. Schlosser, G. Heinz, *Chem. Ber.* 102 1949 (1969)
- /61/ S.S. Pizey, *Synthetic Reagents vol. I*, John Wiley & Sons inc. 247 (1974)
- /62/ P.B.D. De La Mare, B.E. Swedlund, *The chemistry of the carbon-halogen bond*, S. Patai Ed. Interscience, London, 466-477 et réf. citées.
- /63/ C.K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd Ed. Cornell University Press p. 241 (1969)
- /64/ G.W. Gribble, J.R. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* 92 5764-5765 (1970)
D.C. England, C.C. Krespan, *J. Org. Chem.* 35 3322-3327 (1970)
- /65/ A. Buchs, A. Glangetas, J.M.J. Tronchet, *Org. Mass. Spectrom.* 10 970-980 (1975)
- /66/ A.R. Forrester, J.M. Hay, R.H. Thomsen, *Organic Chemistry of Stable Free Radicals*, Acad. Press. New-York 180-246 (1968)
- /67/ P.J. Bangh, K. Kershaw, G.O. Phillips, *Carbohydr. Res.* 22 233 (1972)
- /68/ D. Gagnaire, L. Odier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 11 2325 (1974)

- /69/ W.G. Struve, A.M. Mc Connell, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 49 1631 (1972)
- /70/ J.M.J. Tronchet, E. Mihaly, M. Geoffroy, *Helv. Chim. Acta* 58 1187-1191 (1975)
- /71/ E.F. Ullman, R. Darcy, J. Osiecki, D.G.B. Boocock, *J. Am. Chem. Soc.* 94 7049 (1972)
- /72/ E.F. Ullman, L. Call, J.H. Osiecki, *J. Org. Chem.* 35 3623 (1970)
- /73/ D. Seyferth, G.J. Murphy, *J. Organomet. Chem.* 49 117-124 (1973)
- /74/ M. Lamchen, T.W. Mittag, *J. Chem. Soc.* 1966 2300-2303
- /75/ G.C. Levy, G.C. Nelson, *CMR for Organic Chemists*, Wiley Interscience p. 65 (1972)
G. Miyajima, K. Takahshi, *J. Phys. Chem.* 75 3766-3768 (1971)
- /76/ A.I. Scott, A.D. Wrixon, *Chem. Commun.* 1969 1182-1184
- /77/ G.H. Hitchings, E.A. Falco, M.B. Sherwood, *Science* 102 251 (1945)
- /78/ R.O. Roblin et al. *J. Am. Chem. Soc.* 67 290 (1945)
- /79/ J.H. Burchenal et al. *Cancer* 2 119 (1949)
- /80/ D.A. Clarke et al. *Cancer Res.* 13 593 (1953)
- /81/ J.S. Evans, E.A. Musser, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 106 350 (1961)
I. Wodinsky, C.J. Kensler, *Cancer Chemother. Rep.* 47 65 (1965)
- /82/ R.J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics*, Wiley Interscience, N-Y (1965)
- /83/ E.C. Herrmann Jr, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 109 251 (1962)
- /84/ A.N. Drury, A. Szent-Györgyi, *J. Physiol. (London)* 68 213 (1929)
- /85/ M.M. Windbury et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 109 255 (1953)
- /86/ J.E.G. Barnett, *Adv. Carbohydr. Chem.* 22 177 (1967)
S. Hanessian, *Adv. Chem. Ser.* 74 159 (1968)
- /87/ J.P.H. Verheyden, J.G. Moffatt, *J. Org. Chem.* 39 3573 (1974)
- /88/ T.A. Khwaja, C. Heidelberger, *J. Med. Chem.* 12 543 (1969)
ibid 10 1066 (1967)
- /89/ A.M. Doering, H. Jansen, S.S. Cohen, *J. Bacteriol.* 92 565 (1966)
- /90/ M.R. Atkinson, M.P. Deutscher, A. Kornberg, A.F. Russell, J.G. Moffatt *Biochemistry* 8 4897 (1969)
- /91/ V.I. Borodulina-Shvets, I.P. Rudakova, A.M. Yurkevich, *Zh. Obshch. Khim.* 41 2801 (1971)
- /92/ D.H. Murray, J. Prokop *dans Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, W.W. Zorbach, R.S. Tipson ed. Interscience, New-York, vol. I, p. 193 (1968)
- /93/ B.R. Baker, J.P. Joseph, R.E. Schaub, J.H. Williams, *J. Org. Chem.* 19 1786 (1964)
- /94/ G.E. Hilbert, T.B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 52 4489 (1930)

- /95/ J. Farkas, L. Kaplan, J.J. Fox, J. Org. Chem. 29 1469 (1964)
- /96/ T. Naito, T. Kawakami, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 10 627 (1962)
- /97/ T. Nishimura, I. Iwai, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 12 352-357 (1964)
- /98/ T. Shimadate, Y. Ishido, T. Sato, Chem. Abstr. 57 15216 (1962)
- /99/ N.J. Leonard, R.A. Laursen, J. Am.Chem.Soc. 85 2026 (1963)
" " Biochemistry 4 354 (1965)
- /100/ E. Pacsu, Ber. 61 1508 (1928)
- /101/ B.R. Baker, J.P. Joseph, R.E. Schaub, C.A. 53 8175 US 2 852 505 (1959)
- /102/ R.S. Tipson, J. Biol. Chem. 130 55 (1959)
- /103/ J.D. Stevens, H.G. Fletcher, J. Org. Chem. 33 1799 (1968)
- /104/ R.U. Lemieux, D.R. Lineback, Ann. Rev. Biochem. 32 155 (1963)
- /105/ A.D. Broom, M.P. Schweizer, P.O.P. Ts'O, J. Am. Chem. Soc. 89 3612 (1967)
- /106/ E.J. Reist, D.F. Calkins, L. Goodman, J. Am. Chem. Soc. 90 3852 (1968)
- /107/ L.B. Clark, I. Tinoco, J. Am. Chem. Soc. 87 11 (1965)
- /108/ R.L. Jones, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Wiley, Interscience New-York, 24 (2) 496 (1971)
- /109/ K. Biemann, J.A. Mc Closkey, J. Am. Chem. Soc. 84 2005 (1964)
- /110/ S. Hanessian, D.C. De Jongh, J.A. Mc Closkey, Biochim. Biophys. Acta 117 480 (1966)
- /111/ J.J. Dolhun, J.L. Wiebers, Org. Mass. Spectrom. 3 669 (1970)
- /112/ D.W. Miles et al. J. Phys. Chem. 72 1483-1491 (1968)
- /113/ D.W. Miles, H. Ehring et al. J. Am. Chem. Soc. 92 3872 (1970)
- /114/ J.M.J. Tronchet, J. Tronchet, Helv. Chim. Acta 53 853 (1970)
" " Carbohydr. Res. 34 263 (1974) et
publication en cours
- /115/ R. Wolfenden, Biochemistry 8 2409 (1969)
B. Evans, R. Wolfenden, J. Am. Chem. Soc. 94 5902 (1972)
- /116/ A. Bloch, M.J. Robins, J.R. Mc Carthy, J. Med. Chem. 10 908 (1967)
- /117/ R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W. Holly, E. Walton, J. Org. Chem. 33 1789 (1968)
S.R. Jenkins, B. Arison, E. Walton, J. Org. Chem. 33 2490 (1968)
- /118/ P. Kohn, R.H. Samantano, L.M. Lerner dans Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, W.W. Zorbach, R.S. Tipson ed. Interscience New-York, vol. I, p. 120 (1968).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
<u>PARTIE A.</u> PREPARATION DE LA COPULE GLUCIDIQUE	5
Principaux composés du chapitre 1	6
<u>Chapitre 1.</u> Sucres méthylidéniques chlorés, bromés ou iodés	8
Introduction	8
1.1. Problèmes synthétiques	10
1.2. Détermination de la configuration et de la conformation des sucres insaturés obtenus	18
1.3. Spectrométrie de masse	35
1.4. Formation d'un 3,6-anhydro-sucre	38
1.5. Réactivité vis-à-vis des carbènes et carbénocides	38
1.6. Partie expérimentale	40
Principaux composés du chapitre 2	63
<u>Chapitre 2.</u> Sucres fluorométhylidéniques	65
Introduction	65
2.1. Problèmes synthétiques	66
2.1.1. Dérivés difluorés	66
2.1.2. Dérivés monofluorés	70

2.2. Mécanisme de formation des composés méthylidéniques monofluorés	72
2.3. Etude de la configuration et de la conformation des sucres fluorométhylidéniques synthétisés. .	75
2.4. Spectrométrie de masse.	87
2.5. Préparation et étude de radicaux libres	90
2.6. Partie expérimentale	95
<u>Chapitre 3.</u> Comparaison des propriétés chimiques et physico-chimiques des composés de la partie A . . .	109
3.1. Résonance magnétique nucléaire du ^{13}C	109
3.2. Infra-rouge, polarimétrie, r _{nq}	113
3.2.1. Infra-rouge	113
3.2.2. Polarimétrie	115
3.2.3. Résonance nucléaire quadripolaire	115
3.3. Dispersion rotatoire optique et CD	116
3.4. Conclusion	120
<u>PARTIE B.</u> NUCLEOSIDES	121
Principaux composés de la partie B	122
1. Introduction	124
2. Problème posé, choix	126
3. Préparation des 1,2-di-O-acétyl-5-O-benzoyl-3-C- dihalogénométhylidène- $\alpha(\beta)$ -D-érythro-pentofuranoses	128
4. Nucléosides, choix d'une méthode synthétique . .	130
5. Propriétés physiques	132
5.1. Résonance magnétique nucléaire	132
5.2. Pouvoir rotatoire	136

5.3. Spectres uv et formation d'un cyclonucléoside . .	136
5.4. Infra-rouge de (52)	137
6. Spectrométrie de masse	139
7. ORD et CD	141
8. Essais biologiques	144
9. Partie expérimentale	147
RESUME ET CONCLUSION	165
Références bibliographiques	168

